

KLINIK UND ÄTIOLOGIE ORALER LEUKOPLAKIEN UND SCHLEIMHAUT-CARCINOME

ERGEBNISSE EINER KLINISCHEN LANGZEITSTUDIE

von
Erich Schirner
aus
Gerolzhofen

1980 № 2 10



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546216_0006

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. O. P. Hornstein

KLINIK UND ÄTIOLOGIE ORALER LEUKOPLAKIEN UND SCHLEIMHAUT-CARCINOME

ERGEBNISSE EINER KLINISCHEN LANGZEITSTUDIE

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Erich Schirner

aus

Gerolzhofen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. Schell

Korreferent: Prof. Dr. O. P. Hornstein

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 4. 1980

Inhaltsverzeichnis

1. Derzeitiger Forschungsstand orale Leukoplakien
 - 1.1. Historische Vorbemerkungen zum Begriff "Leukoplakie"
 - 1.2. Definition und Klassifikation oraler Leukoplakien
 - 1.3. Pathophysiologie der Leukoplakie
 - 1.4. Klinische Einteilung oraler Leukoplakien
 - 1.5. Histologische Kriterien oraler Leukoplakien
 - 1.6. Ätiologie
 - 1.6.1. Benigne nosogene Leukoplakien
 - 1.6.2. Benigne noxigene Leukoplakien
 - 1.6.3. Präcanceröse Leukoplakien und Carcinome
 - 1.7. Epidemiologie
 - 1.8. Bisherige Forschungsarbeiten zur Epidemiologie und Ätiologie oraler Leukoplakien und Carcinome an der Dermatologischen Universitäts-Klinik Erlangen
2. Fragestellung
3. Patientengut und Methodik
 - 3.1. Auswahlkriterien
 - 3.2. Umfang der Untersuchungen
 - 3.3. Dokumentation (Erhebungsbogen, Datenträger, Datenkontrolle, Datenspeicherung)
 - 3.4. Kontrollgruppe
 - 3.5. Statistische Verfahren
4. Ergebnisse
 - 4.1. Verteilung der Diagnosen
 - 4.2. Alters- und Geschlechtsverteilung
 - 4.3. Enorale Lokalisationshäufigkeiten
 - 4.4. Übereinstimmung klinische Diagnose - histologische Diagnose
 - 4.5. HNO-ärztliche Befunde

- 4.6. Ätiologie - univariate Häufigkeitsverteilungen von fakultativ leukoplakigenen Faktoren
- 4.7. Ätiologie - multivariate Risikoanalyse nach Cornfield
- 4.8. Orale Candidabesiedlung
- 5. Diskussion
- 5.1. Häufigkeit der einzelnen Leukoplakie-Typen
- 5.2. Alters- und Geschlechtsverteilung
- 5.3. Enorale Prädilektionsstellen
- 5.4. Übereinstimmung klinische Diagnose - histologische Diagnose
- 5.5. HNO-ärztliche Befunde
- 5.6. Ätiologie
- 5.7. Orale Candidabesiedlung
- 6. Zusammenfassung
- 7. Literatur

1. Derzeitiger Forschungsstand orale Leukoplakien.

1.1. Historische Vorbemerkungen zum Begriff "Leukoplakie".

Die älteste, uns bekannte medizinische Beschreibung einer weißen Verfärbung der Mundschleimhaut datiert aus dem Jahre 1789 und stammt von van SWIETEN, der sie "Maculae albicantes oris" nennt (31).

Im Laufe des 19. Jahrhunderts häufen sich die schriftlichen Zeugnisse, wobei meistens ein Zusammenhang mit bereits bekannten Hauterkrankungen angenommen wird. So sehen RAYER (1935), ALIBERT (1837), PLUMBE (1837) und CHURCH (1873) Verbindungen zur Gruppe der Ichthyosen, GIBERT (1860) und WILSON (1868) zur Psoriasis, während besonders nach der Veröffentlichung der "Syphilidologie" von BEHREND im Jahre 1839 andere z.B. BABINGTON und HUNTER die weißen Schleimhautveränderungen allein als Manifestation der damals weit verbreiteten Syphilis interpretieren (52).

Dieser enge Bezug zur Syphilis wurde lange beibehalten und hatte sicher seine Berechtigung, fand doch FOX noch im Jahre 1925 bei 26 von 40 Patienten mit weißer Schleimhautläsion einen positiven WAR-Test (61) und selbst im Jahre 1972 konnten BANOCZY und SUGAR noch bei 2,5% ihrer Patienten ein Zusammentreffen von Lues und weißer Schleimhautläsionen nachweisen (15).

Zunächst zeichnen sich die Benennungen durch große Vielfalt aus und reichen von Thylosis, Keratosis linguae bis Leukoma (BUTLIN 1885) und Plaques des fumeurs (BUZENET, 1858) (31).

Aus dem letzten Begriff geht hervor, daß schon sehr früh erkannt wurde, daß nicht alle weißen oralen Schleimhautveränderungen als Manifestation einer definierten Grundkrankheit ihre Erklärung finden, sondern daß offensichtlich von außen kommende Reize, physikalische oder chemische, bei der Genese eine Rolle spielen.

Um die nosologische Eigenständigkeit der von ihm unter 5.000 Patienten bei 19 Männern und 1 Frau beobachteten, nicht syphilitischen weißen Schleimhautveränderungen zu betonen, führte der ungarische Dermatologe Ernő SCHWIMMER im Jahre 1877 den Begriff "Leukoplakia buccalis" ein (189, 190, 191).

Auch er wies schon damals auf den möglichen ätiologischen Einfluß des Rauchens hin ("Leukoplakia fumosa"). Seine klinisch descriptive Bezeichnung Leukoplakia ($\lambda\epsilon\upsilon\kappa\omicron\varsigma$ = weiß; $\pi\lambda\alpha\chi\eta$ = Fläche) setzte sich im Laufe der Jahre durch. Über den Inhalt des Begriffes konnte aber eigentlich bis heute keine Einigung erzielt werden.

Während die Kliniker Anamnese, Aussehen und Palpationsbefund bei der Frage der Benennung der beobachteten Veränderungen in den Vordergrund stellen (225), fällen die Pathologen ihre Entscheidung vornehmlich nach histologischen Kriterien. Einmal wird jede "Verhornung eines normalerweise nicht verhornenden Plattenepithels" als Leukoplakie bezeichnet (238), dann wieder erfährt der Begriff eine beträchtliche Einengung und wird zum Synonym für Präcancerose, während das Gros der benignen Fälle als Hyperkeratosis oder Pachydermia oris bezeichnet wird (27,76,97,99,175,196,208). Zudem herrschen über die histologischen Kriterien, die zusammengenommen die Bezeichnung Leukoplakie rechtfertigen, deutlich divergierende Vorstellungen. Reicht einmal die Anwesenheit von Akanthose, Hyperkeratose und/oder Parakeratose mit einem entzündlichen Infiltrat des Stroma (32), so wird von anderen Autoren erst als Leukoplakie anerkannt, was zusätzlich Größen- und Form-Veränderungen der Zellen, eine erhöhte Mitoserate sowie Verlust der Polarität der Basalzellen aufweist (136,200,208).

Wie wenig Klarheit über Inhalt, nosologische Bedeutung, Ätiologie und Prognose herrscht, zeigt überdeutlich die Definition des Begriffs Leukoplakie im klinischen Wörterbuch von W. Pschyrempel 185.-250. Auflage, Berlin, aus dem Jahre 1969. Dort steht:

Leukoplakie, Leukoplakia: Weißschwielenkrankheit = Epithelwucherung + Hyperkeratose. Psoriasis oder Ichthyosis oris, auch Tylosis, Keratosis oder Leukoma oder Leukokeratosis linguae, Plaques lisses, Plaques des fumeurs; Bildung weißer Flecke durch Epithelwucherung auf Wangenschleimhaut und Zunge mit Neigung zu Übergang in Krebs. Entstehung gehäuft nach Syphilis und bei Rauchern.

Dem wachsenden Bedürfnis nach einer klinischen Erfordernissen Rechnung tragenden, unmißverständlichen Begriffsbestimmung wurde schließlich 1967 nachgekommen.

1.2. Definition und Klassifikation oraler Leukoplakien:

Anläßlich einer WHO-Konferenz in Kopenhagen einigten sich Stomatologen und Oralpathologen auf die folgende, im wesentlichen von PINDBORG inaugurierte; einfache und rein klinische Minimaldefinition:

Leukoplakie = weißer, nicht abwischbarer, keiner definierten Krankheit zuzuordnender Schleimhautbezirk (13,15,129,130,155,159,215).

Vergleicht man diese neugewonnene Begriffsbestimmung mit einer bis in die Mitte der 60er Jahre weithin üblichen, wonach eine Leukoplakie durch "Verdickung und abnorme Keratinisation des Epithels, leichte Entzündung, chronische Progredienz und fehlende Rückbildungstendenz" definiert ist (87,175,194,225,226), wird der Vorteil der leichteren Anwendbarkeit evident.

Die klinische Brauchbarkeit der neuen Definition war zunächst unbestritten (15,18,21,116,128,137,157,158,159,169,173,200,202), doch wurde bald darauf hingewiesen, daß die Vielzahl leukoplakischer Läsionen, die einer bekannten Grundkrankheit zuzuordnen sind, von dieser Definition nicht miterfaßt werden, ja daß der Begriff "Leukoplakie" eigentlich erst angewendet werden darf, wenn eine mögliche Zuordnung zu einer definierten dermato-venerologischen Erkrankung mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann (89).

Die Verfügbarkeit des Terminus "Leukoplakie" wird also durch diese enge Abhängigkeit von einer oft schwierigen Differentialdiagnose wesentlich wieder eingeschränkt. Für den Kliniker ist es zudem unbefriedigend, leukoplakische Schleimhautveränderungen, die als orale Manifestation einer übergeordneten Krankheit, eines Syndroms oder einer erblichen Konstitution entstehen, nicht Leukoplakie nennen zu dürfen.

Hinzu kommt, daß auch derartige Leukoplakien, z.B. die Schleimhautmanifestationen des Lichen ruber, je nach Art, Dauer und Intensität der Schleimhautirritation eine präcanceröse Umwandlung erfahren können (4,33,35,64,101,106,107,109,117,161,166,181,201), somit eine eigenständige Entität werden und z.B. ein therapeutisches Prozedere über die alleinige Behandlung der Grundkrankheit hinaus erfordern.

Um zu einer alle leukoplakischen Läsionen umfassenden, klinisch jederzeit verfügbaren Begriffsbestimmung zu kommen, schlug HORNSTEIN, unter Zugrundelegung der WHO-Definition, folgende Klassifikation oraler Leukoplakien vor (89):

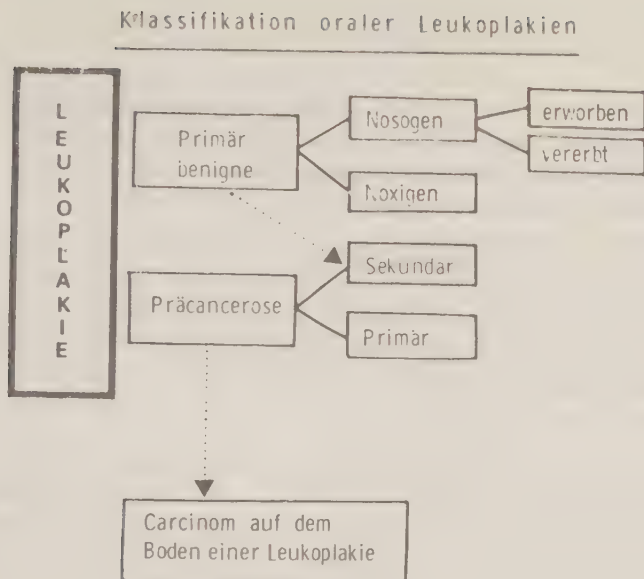
Tab. 1

Klassifikation oraler Leukoplakien

1. Primär benigne Leukoplakien
 - 1.1. Noxigene Leukoplakien
 - 1.2. Nosogene Leukoplakien
 - 1.2.1. Erworbene nosogene Leukoplakien
 - 1.2.2. Vererbte nosogene Leukoplakien
- 2.1. Präcanceröse Leukoplakien
- 2.1. Primär präcanceröse Leukoplakien
- 2.2. Sekundär präcanceröse Leukoplakien
3. Carcinom auf Leukoplakie

(siehe auch Abb. 1)

Abb. 1



Noxigene und nosogene Leukoplakien als primär benigne Läsionen müssen ohne Zweifel als fakultative Präcancerosen eingestuft werden, da bei hinreichend intensivem und langem Weiterwirken der Noxe (n) bzw. der Nosos eine maligne Transformation eintreten kann (4,15,28,33,35, 64,101,106,107,109,117,119,124,128,129,136,152,161,166,172,181,197, 198,200,201,202,215,224,226,227).

Präcanceröse Leukoplakien können somit einmal das Ergebnis maligner Umwandlung einer primär benignen Leukoplakie sein = sekundär präcanceröse Leukoplakie - oft ist histologisch noch der Typ der zugrundeliegenden benignen Leukoplakie zu erkennen -, andererseits gibt es Leukoplakien, die apriori histologische Merkmale einer Präcancerose aufweisen, wie z.B. die oralen Erscheinungsformen des M. Bowen (3,69, 70,72,86,165,168,179,180,187,195,233).

1.3. Pathophysiologie der Leukoplakie

Warum ist der weiße, nicht abwischbare Schleimhautbezirk, der allen Leukoplakien als morphologisches Substrat zugrunde liegt, überhaupt weiß?

Die alleinige Keratinisierung und Verbreiterung der Mucosa bewirkt noch keine Weißfärbung, wie das Verhalten des physiologisch verhornenden Plattenepithels des harten Gaumens, der Gingiva propria und der filiformen Zungenpapillen zeigt.

Beim Vergleich des Diffraktionsverhaltens 80-90 μ starker Tangential-schnitte von normaler Mucosa des harten Gaumens, von leukoplakischer Schleimhaut des Mundbodens und keratinisierter Epidermis in physiologischer Kochsalzlösung bleibt das palatinale Stratum corneum transparent, das Keratin der Epidermis opalesziert nach etwa 4-5 Min., das leukoplakische Keratin dagegen bleibt unverändert weiß (148).

Die Erklärung: Hydratation des aus vermehrt vorhandenen Tonofibrillen gebildeten leukoplakischen Keratins (57) ändert den Brechungsindex des Lichtes und bewirkt so die Weißfärbung. Durch elektronenoptische Untersuchungen konnten in den suprabasalen Stachelzellagen verkürzte, plumpe Bündel von Tonofilamenten nachgewiesen werden, die sich auf dem Weg zur Oberfläche zu immer zahlreicheren Tonofibrillen zusammenfinden (148,178,179,217). Vielleicht erklärt eine fehlerhafte Struktur der Tonofilamente pathologisch keratinisierter Mucosa deren mangelnde Resistenz gegen Hydratation und damit ihre Weißfärbung im feuchten Milieu der Mundhöhle.

Die Keratinisierung im Rahmen einer Leukoplakie ist somit kein auf die oberflächlichen Zellagen beschränkter Prozeß, sondern nimmt ihren Anfang in der Basalzellschicht - ein bemerkenswertes Analogon zum Mundhöhlen-Carcinom - (56).

1.4. Klinische Einteilung oraler Leukoplakien

Unabhängig von der ätiologischen Klassifikation in noxigene und nosogene Leukoplakien bzw. einer prognostischen Differenzierung in primär benigne und präcanceröse Leukoplakien versucht der

Kliniker, eine an morphologischen Kriterien orientierte und damit wenig aufwendige, lediglich eine exakte Beobachtung erfordernde Einteilung zu erarbeiten. Unter Umständen gelingt ihm sogar über die Beschreibung von Lokalisation, Farbe, Oberflächenrelief, Ausdehnung, Begrenzung und Konsistenz wieder eine Aussage über die ätiologische bzw. prognostische Einordnung.

Die Variationsbreite des klinischen Befundes ist überaus groß und reicht von diskreten, grau-weißen, spinnwebenartig verzweigten, flach erhabenen, reizlosen Herden bis zu mächtigen, derben, verrucösen Tumoren mit unterschiedlicher Intensität der Weißfärbung, scharfen, zackig abbrechenden Rändern, nodösen Aufwerfungen, unregelmäßigen Fissuren und Erosionen; dennoch erlauben einige Schlüsselkriterien eine Typisierung (14,15,17,18,21,99,152,157,158,159,160,171,173,215, 216):

Während SUGAR und BANOCZY einen einfachen, verrucösen und erosiven Typ unterscheiden, trennen PINDBORG und Mitarb. lediglich einen homogenen von einem gesprenkelten Typ. Dabei umfaßt der homogene Typ PINDBORG's die Leukoplakia simplex und die verrucöse Leukoplakie von BANOCZY, während die erosive Leukoplakie der ungarischen Autoren und der gesprenkelte Typ PINDBORG's weitgehend identisch sind.

Diese von den erwähnten Autoren nur für die noxigenen Leukoplakien gedachte, im wesentlichen an der Homogenität des Oberflächenreliefs orientierte, klinische Unterscheidung kann ohne Zwang auch auf die nosogenen Leukoplakien angewendet werden.

Die Schleimhautmanifestationen des Lichen ruber z.B., der mit Abstand häufigsten nosogenen Leukoplakie (85), reichen vom Lichen planus mucosae = homogene Leukoplakie oder Leukoplakia simplex bis zum Lichen planus mucosae partim pemphigoides = erosive oder gesprenkelte Leukoplakie.

Wie klinische Langzeitstudien zeigten (15,17,129,157,171,216), ist der klinische Leukoplakie-Typ nicht als stationärer Zustand zu verstehen, sondern in Abhängigkeit von Grundtyp, Verhalten des Patienten bezüglich fakultativ auslösender Noxen und Therapiekonsequenz sowohl zu regressiven wie progressiven Veränderungen in der Lage. Selbst die erosive Leukoplakie, meist bereits als präcancerös eingestuft, ist noch zur Rückbildung fähig (17,128).

Die prognostische Bedeutung dieser klinischen Einteilung konnten BANOCZY und SUGAR überzeugend belegen:

Während sich auf dem Boden einer Leukoplakia simplex praktisch nie ein Carcinom entwickelt, erfahren verrucöse Leukoplakien in 4,6% und erosive Leukoplakien in 28% der Fälle eine maligne Transformation (15). Auch bei den klinischen Typen des Lichen ruber mucosae gilt, daß bei der Simplex-Form praktisch nie eine maligne Umwandlung beobachtet werden kann, während die Inzidenzrate einer carcinomatösen Entartung auf dem Boden eines Lichen ruber partim pemphigoides in der Literatur zwischen 1% und knapp 10% schwankt (20,70,80,92,181, 215).

Wegen der prognostischen Relevanz unterscheiden auch wir zwischen der einfach-planen, der verrucösen und der erosiven Leukoplakie.

Klinische Kriterien präcanceröser Leukoplakien:

Nach TYLDESLEY ist jede Leukoplakie präcanceroseverdächtig, die keiner bekannten Grundkrankheit zuzuordnen ist und nach Beseitigung von Irritationen nicht abheilt (89).

Während die zweite Bedingung auch heute noch volle Gültigkeit besitzt, muß für die hier postulierte prognostische Harmlosigkeit nosogener Leukoplakien einschränkend auf folgende zwei Tatsachen hingewiesen werden:

1905 stand BETTMANN (208) mit seinem Bericht über die maligne Entartung eines Lichen ruber mucosae noch völlig allein, mittlerweile aber liegen in der Literatur Veröffentlichungen über etwa 150 Fälle von Carcinom-Entstehung auf einer Lichen-Leukoplakie vor (4,20,33, 35,64,70,80,90,92,101,106,107,109,117,161,166,181,201,215).

Zum zweiten gibt es neben der Vielzahl nosogener Leukoplakien mit völlig harmloser Prognose gerade unter den erblichen solche mit deutlich erhöhter Kanzerisierungsrate, z.B. die Leukoplakie bei Zinsser-Cole-Engman-Syndrom (89).

Präcanceroseverdächtig sind Leukoplakien mit verrucöser und besonders mit erosiver Oberfläche, vor allem dann, wenn eine deutliche Konsistenzvermehrung im Vergleich zur umgebenden Mucosa zu tasten ist, dann

Leukoplakien bei Patienten jenseits des 40. Lebensjahres und Befunde in der unteren Hälfte der Mundhöhle (15,17,39,52,116,136,152,157,171, 194,198,200,204,216,224,226,227,237). Die Entscheidung über die Dignität einer leukoplakischen Läsion bleibt aber letztlich immer der histologischen Beurteilung vorbehalten. Da innerhalb eines Leukoplakieherdes noch benigne und schon präcanceröse Bezirke dicht nebeneinanderliegen können, sollte wenn immer möglich das diagnostische Biopsiematerial durch eine therapeutische Totalexzision gewonnen werden (90).

1.5. Histologische Kriterien

Obwohl die klinische Einteilung oraler Leukoplakien eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit ihrer präcancerösen Umwandlung zuläßt, kann im konkreten Einzelfall nur die histologische Untersuchung die Frage der Dignität beantworten. Eine klinische Präcancerose-Diagnostik über die Wertung "dringender Verdacht auf" ist nicht möglich (14).

Im folgenden werden stichpunktartig die wichtigsten histologischen Kriterien oraler Leukoplakien aufgeführt. Da bei den nosogenen Leukoplakien die Schleimhautmanifestationen des Lichen ruber die mit Abstand häufigsten sind, sollen hier nur ihre histologischen Merkmale Erwähnung finden.

Tab. 2

Histologische Kriterien des Lichen ruber mucosae :

1. Unterschiedlich stark verbreitertes Stratum granulosum.
2. Basale hydropische Degeneration.
3. Bandförmiges, subepitheliales Infiltrat aus lymphomonozytären Zellen mit Invasion in basale Zellagen.
4. Sägezahnartige Akanthose oder Epithelatrophie.
5. Verstärkte suprabasale Keratinisierungstendenz.

(20,70,80,207,220)

Tab. 3

Histologische Kriterien der benignen noxigenen Leukoplakie :

1. Pathologische (= nicht lokalisationsbedingte) Ortho-, Para- oder gemischte Hyperkeratose.
2. Gleichförmige Akanthose.
3. Sehr häufig verstärkte Zellvakuolisierung im Stratum spinosum.
4. Mäßig ausgeprägtes, meist nur lockeres lymphomonozytäres Infiltrat, perivaskulär oder diffus in der Propria, ohne Plasmazellen.

(16, 81, 118, 177, 212, 214)

Tab. 4

Histologische Kriterien der präcancerösen Leukoplakie :

1. Unphysiologische, überwiegend parakeratotische Verhornung.
2. Unregelmäßiges Oberflächenrelief.
3. Unregelmäßige Akanthose.
4. Zunahme der mitotischen Aktivität.
5. Fokaler bis konfluierender basaler Polaritätsverlust.
6. Störungen der epithelialen Schichtstruktur.
7. Einzelzellatypien :
 - Kernhyperchromasie
 - Kernpolymorphie
 - Verschiebung der Kernplasmarelation
 - atypische Mitosen
 - Einzelzelldyskeratosen
8. Mäßiges bis starkes Rundzelleninfiltrat mit reichlich Plasmazellen und evtl. Russel- Bodies.

(18, 19, 34, 103, 135, 152, 160, 173, 175, 198, 199, 227)

Bei der histologischen Diagnose einer präcancerösen Leukoplakie werden 3 Dysplasiegrade unterschieden, je nach Intensität und Ausbreitung der beschriebenen Veränderungen:

Tab. 5

Dysplasiegrade präcanceröser Leukoplakien :

- Grad I : Geringe, fokale Dysplasie, herdförmig in den unteren Epithellagen.
- Grad II: Stärker ausgeprägte, bandförmig konfluierende Dysplasie, vorwiegend in den unteren Epithellagen.
- Grad III: Dysplasie der gesamten Epithelbreite mit atypienreicher Hyperparakeratose der Oberfläche.

(89,90)

Präcancerosen vom Dysplasiegrad I sind in der Regel nur als Verdacht zu diagnostizieren, da ähnliche Veränderungen auch bei chronischen Entzündungen und reparativen Prozessen zu finden sind (90). Der Dysplasiegrad III entspricht, wenn zusätzlich jede Epithelschichtung aufgehoben ist, einem Carcinom in situ (3,34,104,194,227).

1.6. Ätiologische Kriterien

1.6.1. Nosogene Leukoplakien:

Die nosogenen Leukoplakien umfassen eine Vielzahl von erblichen und erworbenen Krankheiten, die sich obligat oder fakultativ an der Mundschleimhaut als Leukoplakie manifestieren. Ihre Ätiopathogenese ist völlig uneinheitlich und reicht von der Virusinfektion bis zum genetisch bedingten zellulären Immundefekt.

Eine Übersicht gibt die folgende Tabelle (90):

Tab. 6

Nosogene Leukoplakien:

I. Erbliche nosogene Leukoplakien:

- weißer Schleimhaut-Naevus
- "Leuködem" (rassisch, konstitutionell)
- "benigne intraepitheliale Dyskeratose" Wittkopp-v. Sallmann
- Dyskeratosis follicularis Darier
- Dyskeratosis congenita
- Pachyonychia congenita Jadassohn-Lewandowsky
- Epidermolysis hereditaria bullosa dystrophicans
- Lipoidproteinosis Urbach-Wiethe
- Fibromatosis gingivae hereditaria

II. Erworbene nosogene Leukoplakien:

- Chronisch hyperplastische oder granulomatöse (Candida-Mykosen)
- Chronisch entzündliche Leukoplakien verschiedener Ätiologien (z.B. Glossitis interstitialis luica, Glossitis granulomatosa)
- Lichen planus mucosae, Lichen verrucosus mucosae
- Lichen planus partim pemphigoides (erosivus)
- Lichen sclerosus et atrophicus
- Pemphigus mucosae cicatricans
- Lupus erythematodes
- Circumscripte Sklerodermie (Morphaea)
- Fokale epitheliale Hyperplasie (Heck'sche Krankheit)
- Viruspapillom (-Papillomatose)
- Arzneimittel-Enanthem
- Leukoplakie über Granularzell-Neuromen
- Acanthosis nigricans
- Psoriasis pustulosa

Die vielfältige ätiologische und pathogenetische Problematik dieser Erkrankungen soll mit Ausnahme des Lichen ruber nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit sein.

Lichen ruber mucosae:

Der Lichen ruber planus ist der Prototyp einer mit Papeln einhergehenden Erkrankung: Vorzugsweise an den Beugeseiten der Handgelenke, in der Lumbalregion und im Bereich der Knöchel findet man polygonale, leicht erhabene, livide, 2 mm bis knapp linsengroße, epidermiskutane Papeln mit feiner, grauweißer Streifenzeichnung auf der Oberfläche (211).

Die orale Schleimhautmanifestation des Lichen ruber, 1866 von WILSON erstmals beschrieben, findet man in etwa 30% der Fälle von Lichen integumentalis (230), umgekehrt weisen etwa 25% aller Patienten mit Lichen ruber einen isolierten Befall der Mundschleimhaut auf (85). Die Schleimhautläsionen, netzförmige, baumartig verzweigte, streifig weiße, flach erhabene Zeichnungen, sind in der Regel symptomlos und nur die Sonderform des Lichen ruber mucosae partim pemphigoides mit erosiven Arealen verursacht brennende Schmerzen.

Die Ätiologie dieser Erkrankung ist bis heute weitgehend ungeklärt, die Fülle der angebotenen Hypothesen reicht von Virusinfektionen (218), Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus (73,94,115,162), neurologischen und psychosomatischen Störungen (82,111,123,221), medikamentöser Auslösung durch Arsen- bzw. Gold-haltige Präparate (50,71, autoimmunologischen Prozessen (210,213), berufsbedingten Faktoren (79) bis zu Erkrankungen der Leber (85), erhöhtem Alkoholkonsum (85) und familiärer Disposition (41,49).

Wahrscheinlich kann beim entsprechend prädisponierten Patienten eine Vielzahl von Faktoren das Krankheitsbild auslösen, eine eigentliche Ursache ist bis heute nicht bekannt.

1.6.2. Benigne noxigene Leukoplakien:

Die Gruppe der benignen noxigenen Leukoplakien beinhaltet alle leukoplakischen Läsionen, die keiner bekannten Grundkrankheit zuzuordnen sind.

Nach Übereinstimmender Meinung von Dermatologen, Stomatologen und Oralpathologen handelt es sich um eine polyätiologisch bedingte Läsion (2,3,5,15,17,18,19,38,43,46,51,59,60,63,67,68,75,78,88,89). Verschiedene, unspezifische Reize bedingen also jeweils ein gewebs-spezifisches Reaktionsmuster des Plattenepithels, die Leukoplakie (90).

Einen Überblick über die gemeinhin angeschuldigten physikalischen und chemischen Noxen gibt die folgende Tabelle:

Tab. 7

Noxigene Leukoplakien

Physikalische Noxen:

- Mechanische Irritation durch schadhafte Zähne oder Zahnersatz (Karies, schadhafte Füllungen, überstehende Zahnkronen etc.)
- Fehlstellung natürlicher Zähne (mit Okklusionsstörungen)
- Morsicatio buccarum (habituelles Wangenkauen)
- "Stomatitis elektro- galvanica" durch Kontakt verschiedener Metalle in der Mundhöhle
- Scheuer- und Druckwirkung schlecht sitzender Zahnprothesen (am harten Gaumen als entzündliche papilläre Hyperplasie; am zahnlosen Alveolarkamm als "Epulis fissurata", Schlotterkamm etc.)
- Leukoplakie über Schleimhautfibromen
- Leukoplakie nach Bestrahlungstherapie
- Cheilitis aktinica

Chemische Noxen:

- Leukokeratosis nikotinica palati (Raucher- Leukokeratose des Gaumens)
- Leukoplakie durch örtlichen Kontakt mit Rauch-, Kau-, Schnupf- Tabak)
- "Leuködem" (Tabak - bedingt)
- Orale submucöse Fibrose
- Bethel- Priem- Leukoplakie (ggf. zusätzlich mit Tabak)

Über andere, fakultativ eine noxigene Leukoplakie bedingende Gewohnheiten, bzw. prädisponierende Erkrankungen und genetische Konstellationen berichten jeweils nur einzelne Autoren:

- Hitze- und Saug-Effekt beim Rauchen (188)
- "Hormonstörungen" (176,226)
- Hypercholesterinämie (42,54,56)
- Vasokonstriktorische Wirkung verschiedener Tabakbestandteile (32,134)
- Störungen im Immunsystem (89,105,143,222)
- Leukokeratosis nikotinic palati nur bei Individuen mit heller Haut und blauen Augen (188)
- Perniziöse Anämie, Magenleiden, Arthritis, Diabetes mellitus, Tuberkulose (176)

Unter den in Tab. 7 aufgeführten physikalischen und chemischen Noxen wird übereinstimmend in besonderer Weise starker und chronischer Tabakkonsum in den verschiedensten Ausprägungen als auslösender Faktor angeschuldigt (28,40,60,65,75,124,126,127,128,129,140,150,151, 156,159,202), aber nicht in dem Sinn, daß das Nichtvorhandensein dieser Noxe das Entstehen einer Leukoplakie ausschließt. Umgekehrt konnte aber auch noch kein(e) Faktor(en-Kombination) ermittelt werden, dessen (deren) Vorhandensein in jedem Fall eine noxigene Leukoplakie bedingt.

1.6.3. Präcanceröse Leukoplakien und Carcinome

Wir unterscheiden primär und sekundär präcanceröse Leukoplakien. Eine Zusammenstellung der leukoplakischen Läsionen, die apriori präcancerös sind, folgt in Tabelle 8: (31)

Obligate Präcancerosen:

- M. Bowen mit Sonderform Hyperplasie pure
- Sog. floride orale Papillomatose (Rock - Fisher)
- Erythroplasie
- Leukoplakie bei Dyskeratosis congenita
- Leukoplakie bei Polykeratosis Touraine
- " speckled " Leukoplakia Pindborg

Ob es sich bei der 1958 von E. SCHEICHER-GOTTRON als "Papillomatosis mucosae carcinoides" und 1960 von ROCK u. FISHER als "oral florid papillomatosis" beschriebenen Erkrankung (183) um eine eigenständige nosologische Entität handelt, wird heute auch von ursprünglichen Verfechtern dieser These wieder in Frage gestellt (234). Offensichtlich bestehen enge Beziehungen wenn nicht Übereinstimmung mit dem sog. "verrucous carcinoma" von G.V. ACKERMAN (1,90), andere Autoren halten diese exophytische, relativ großflächige Papillomatose für eine Variante der gesprenkelten Leukoplakie im Sinne von PINDBORG (141).

Die Inzidenzrate einer malignen Transformation primär benignor oraler Leukoplakien schwankt in den vorliegenden epidemiologischen Langzeitstudien im europäisch-nordamerikanischen Raum zwischen 1,4% (SKACH et al., CSSR 1960) (204) und 6% (SILVERMAN, ROZEN, USA 1968; 200).

Über das am längsten systematisch untersuchte und überwachte Patientengut verfügt derzeit wohl BANOCZY. In Ihrer 1972 veröffentlichten Studie (15) berichtet sie bei 520 über einen Zeitraum von 25 Jahren nachuntersuchten Patienten über eine maligne Entartung in 5,9% der Fälle. Diese an einem unserer Bevölkerung vergleichbaren Krankengut gewonnenen Zahlen belegen eindeutig den Charakter der oralen Leukoplakie als fakultativer Präcancerose.

In Gebieten mit besonders gesundheitsschädigenden Rauchgewohnheiten wie Reverse-smoking in Indien fanden MEHTA et al. eine Prävalenzrate der Leukoplakie von 12,2% bis 30,5% und eine Inzidenzrate der malignen Entartung von bis zu 10,7% (124,126,127,128,129,130).

Die bisher in Indien, Südostasien, Nord- und Lateinamerika sowie in einzelnen europäischen Ländern durchgeführten epidemiologischen Studien haben gezeigt, daß an der Entstehung oraler noxigener Leukoplakien und ihrer späteren malignen Transformation besonders folgende Faktoren beteiligt sind:

Tab. 9

Aetiologische Bedingungen oraler Präkanzerosen:

1. Chronischer Tabakkonsum (als Rauch- Kau- oder oral applizierter Schnupftabak, ggf. mit Bethel- Priem- Kauen).
2. Alkoholkonsum und chronische Leberschäden.
3. Chronischer Eisenmangel (z. B. bei Plummer- Vinson- Syndrom).
4. Chronische Unter- bzw. Fehlernährung (Vitamin- und Protein-Mangel).
5. Spätstadien der Syphilis (Glossitis luica interstitialis).
6. Chronisch vernachlässigte Zahn- und Parodontalhygiene (mechanische Faktoren, elektro- galvanische Dauerreizung durch differente Metalle usw.).
7. Chronische Candida- Stomatitis.
8. Erbliche Faktoren.

1: 28, 29, 40, 60, 65, 74, 95, 108, 119, 124, 126, 127, 129, 139, 140, 146, 147, 156, 160, 161, 163, 164, 173, 174, 202, 203, 205, 209, 225, 236.

2: 21, 31, 58, 62, 89, 90, 96, 151, 153, 205.

3: 43, 95, 96, 128, 146, 147, 150, 151, 153, 156, 161, 225.

4: 12, 43, 75, 95, 119, 126, 127, 128, 146, 147, 151, 153, 156, 161, 202, 203, 205, 209, 225.

5: 15, 61, 128, 151, 153, 225.

6: 30, 31, 156.

7: 15, 21, 37, 38, 48, 55, 77, 111, 170, 206.

8: 31, 65, 96, 150, 205, 225.

Bei den meisten Patienten können zwei und mehr der genannten Faktoren ermittelt werden (21). Dies und die Häufung der prä- bzw. cancerös entarteten Fälle im 7. Lebensjahrzehnt deuten auf die kumulierende Wirkung chronisch einwirkender Noxen, wie auf die nachlassende immunologische Abwehr in höherem Lebensalter hin (90).

Während die ätiologische Bedeutung der Lues in den letzten Jahrzehnten zunehmend geringer bewertet wird (39,87,96,102,116,153), ist demgegenüber immer nachhaltiger auf die chronische Candida-Infektion als einer wichtigen Teilursache bei der Entstehung oraler Präcancerosen und Carcinome hingewiesen worden (15,21,110,111,112,113,114,159,167,170,171). Andererseits können Candida-Infektionen fast regelmäßig bei Patienten mit konsumierenden Allgemeinerkrankungen, langdauernder immunsuppressiver oder antibiotischer Therapie sowie bei Patienten mit zellulären Immundefekten nachgewiesen werden (34,88,89,110,112,113,131,228). Mit Recht wird deshalb von HORNSTEIN et al. zu bedenken gegeben, daß die orale Candida-Besiedlung weniger als eine Ursache oraler Präcancerosen und Carcinome, sondern vielmehr als mikrobiologischer Indikator einer örtlichen oder systemischen Störung der Immunabwehr zu interpretieren ist (88,91,111,131,187).

1.7. Epidemiologie

Die Literaturangaben über die Prävalenzrate oraler Leukoplakien schwanken je nach ethnologischen, klimatischen und sozialen Gegebenheiten der untersuchten Bevölkerungsgruppen zwischen 0,2% und 30,5% (128). Besonders hohe Werte finden sich bei indischen Bevölkerungsgruppen mit belastenden Tabakkonsum-Gewohnheiten wie Reverse smoking und habituellem Bethel-Priem-Kauen (65,124-130,154,155). In europäischen und anglo-amerikanischen Studien werden Häufigkeiten zwischen 0,6% und 3,6% angegeben (30,157,160,171,172,220).

Die unterschiedlichen Zahlenangaben sind einmal ohne Zweifel durch die z.T. stark divergierenden Lebens- und Konsum-Gewohnheiten der untersuchten Gruppen zu erklären, dann aber auch durch die Auswahl der Probanden:

Einmal handelt es sich um echte epidemiologische Studien mit sog. "von-Haus-zu-Haus" Untersuchungen, andere Autoren dagegen haben ein eindeutig vorselektioniertes Krankengut, z.B. die ambulanten Patienten einer Kieferklinik (157,171,231).

Erschwerend kommt hinzu, daß von den meisten Untersuchern nicht klar zum Ausdruck gebracht wird, ob alle leukoplakischen Läsionen mit-erfaßt wurden, also auch die nosogenen Leukoplakien, oder ob eine Beschränkung auf die noxischen und präcancerösen Leukoplakien vorliegt. So wird z.B. allein für die oralen Manifestationen des Lichen ruber für den mitteleuropäischen Raum von LAUFER und KUFFER, die die Ergebnisse verschiedener Autoren zusammengefaßt haben, eine Prävalenz-rate von 0,44% angegeben (109).

Die Bedeutung des Leukoplakie-Problems beweist nichts deutlicher als die in einer indischen Studie ermittelte Tatsache, daß die Inzidenz-rate von Carcinomen auf Leukoplakie mit 0,63% pro Jahr fast 6fach höher liegt als die Inzidenz von Carcinomen auf unveränderter Mundschleimhaut (199). Berücksichtigt man, daß in Europa der Anteil der Mundhöhlen-Carcinome an der gesamten Krebsmortalität bei 1% liegt (224) - in Statistiken aus Pathologischen Instituten Indiens werden sogar bis zu 32% Mundcarcinome im Gesamtkollektiv der malignen Tumoren beschrieben (128) -; bedenkt man weiter, daß BURCKHARDT und SEIFERT im Material des Hamburger Pathologischen Institutes 10% aller Leukoplakien bei Personen fanden, die gleichzeitig, zuvor oder später an einem Mundhöhlen-Carcinom erkrankten - der Prozentsatz steigt bei einer Aufschlüsselung in benigne und präcanceröse Leukoplakien und einer Differenzierung der Dysplasiegrade auf 40% bei Patienten mit präcancerösen Leukoplakien Dysplasiegrad III (34) - so wird klar, wie dringend eine weitere Aufklärung von Ätiologie und Pathogenese oraler Leukoplakien geboten ist.

1.8. Bisherige Forschungsarbeiten zur Epidemiologie und Ätiologie oraler Leukoplakien an der Dermatologischen Univ.-Klinik Erlangen⁺⁾

⁺⁾ Im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 118, gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Im Rahmen einer poliklinischen Pilotstudie wurde zwischen August 1974 und August 1975 das gesamte ambulante Patientengut der Univ.-Kieferklinik Erlangen mit Ausnahme von Kindern unter 6 Jahren und Ausländern aufgrund deren anders gearteter Lebensgewohnheiten systematisch auf das Vorhandensein von oralen Leukoplakien untersucht.

Bei 123 von insgesamt 3996 Probanden fand man eine Leukoplakie der Mundschleimhaut, und zwar 26 benigne nosogene Leukoplakien, 84 benigne noxigene Leukoplakien, 7 präcanceröse Leukoplakien und 6 incipiente Plattenepithelcarcinome (231).

In über 65% der Fälle war die Leukoplakie dem Patienten unbekannt und wurde erst bei der Untersuchung entdeckt (31).

Die gefundene Gesamt-Prävalenzrate von 3,1% wie auch die Quote der nosogenen Leukoplakien - 25 Schleimhautmanifestationen des Lichen ruber, 1 Arzneimittel-Enanthem - von 0,63% zeigen keine auffällige Abweichung von bisher erarbeiteten Häufigkeiten.

Bei allen Leukoplakie-Patienten wurden anamnestiche und klinische Befunddaten in einem Erhebungsbogen dokumentiert.

Als ätiologisch relevante Faktoren konnten Rauchen, chronischer Alkoholkonsum und sog. enorale Habits wie Zahnstellungsanomalien, Zähneknirchen, Morsicatio buccarum, statistisch gesichert werden (231).

Die Ergebnisse dieser Pilotstudie und die dabei gewonnenen Erfahrungen waren Anlaß und zugleich Basis für die Konzeption der seit dem 1.1.1976 an der Dermatologischen Univ.-Klinik Erlangen durchgeführten Langzeitstudie über orale Leukoplakien.⁺⁺⁾

Diese klinische Follow-up-Studie will einmal histologische Merkmalsprofile der verschiedenen Leukoplakieformen erarbeiten, um die Diagnostik gerade im Grenzbereich von noch benignen zu frühen präcancerösen Stadien zu standardisieren und zu sichern. Histometrische, histoautoradiographische und impulszytophotometrische Untersuchungen erweitern und vertiefen die histologische Analyse.

⁺⁺⁾ Mit Unterstützung der DFG, Teil des SFB 118.

Die umfangreiche Erhebung anamnestischer, labormedizinischer und klinischer Daten soll zusammen mit den Ergebnissen der langfristig angelegten Nachuntersuchungen zur weiteren Aufklärung der Ätiologie und Prognose von benignen und präcancerösen Leukoplakien sowie Carcinomen der Mundschleimhaut beitragen.

2. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit ist ein erster Schritt zur Auswertung des umfangreichen Datenmaterials, das im Rahmen der klinischen Langzeitstudie orale Leukoplakien an der Dermatologischen Univ.-Klinik Erlangen seit 1976 gesammelt wird.

Sie beschränkt sich auf die Bearbeitung der Befunde, die bei der Eingangsuntersuchung der ersten 255 Patienten erhoben wurden.

Im einzelnen sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Wie hoch ist der Anteil der einzelnen Leukoplakietypen im untersuchten Patientengut?
- Treten Leukoplakien oder einzelne Leukoplakieformen bzw. Mundhöhlen-Carcinome in bestimmten Altersgruppen gehäuft auf?
- Gibt es eine Bevorzugung des männlichen oder weiblichen Geschlechts?
- Gibt es Prädispositionsstellen innerhalb der Mundhöhle für einzelne Leukoplakietypen bzw. für die Mundhöhlen-Carcinome?
- Wie oft treten bei der Diagnostik von Leukoplakien bzw. Mundhöhlen-Carcinomen Diskrepanzen zwischen klinischer und histologischer Beurteilung auf sowohl bezüglich ätiologischer Einordnung wie Bewertung der Dignität?
- Ergeben sich beim Vergleich der univariaten Häufigkeiten von anamnestischen und klinischen Parametern statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Werten der Leukoplakie- bzw. Carcinom-Patienten und den Werten einer schleimhaut-gesunden Kontrollgruppe?

- Gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Leukoplakie- bzw. Carcinom-Patienten und einer schleimhautgesunden Kontrollgruppe bei der multivariaten Analyse einer Kombination von statistisch auffälligen Einzelparametern?
- Wie häufig sind therapierelevante Zusatzbefunde im HNO-ärztlichen Bereich bei Patienten mit oralen Leukoplakien bzw. Carcinomen? Treten bei diesen Patienten gehäuft simultan leukoplakische Läsionen im Rachen und Kehlkopf auf?

Aufbauend auf einer exakten Beschreibung des phänotypischen Profils von Patienten mit enoralen Leukoplakien und Carcinomen soll also versucht werden, im Vergleich mit den Werten einer schleimhautgesunden Kontrollgruppe aus einer Vielzahl von anamnestischen und klinischen Parametern, denen fakultativ leukoplakigene bzw. carcinogene Wirkung zugeschrieben wird, über univariate Häufigkeitsverteilungen zunächst relevante Einzelfaktoren zu ermitteln, um dann ggf. durch multivariate Analyse einer Kombination dieser Parameter ein sog. Risikoprofil des Leukoplakie- bzw. Mundhöhlen-Carcinom-Patienten erarbeiten zu können.

Auf zwei wichtige, einschränkende Aspekte soll schon hier hingewiesen werden:

1. In die Studie werden nur Patienten mit enoralen Leukoplakien bzw. Carcinomen aufgenommen. Epidemiologische Aussagen sind daher nicht möglich und auch nicht Ziel der Arbeit. Lediglich für statistische Vergleichszwecke wurde bei einer Gruppe von 137 schleimhautgesunden Kontrollpersonen ein Teil der Befunde in gleicher Weise erhoben.
2. Unter der Vielzahl der erfaßten Kriterien finden sich neben labormedizinischen und von Ärzten objektivierten, klinischen Befunden auch anamnestische Angaben der Patienten bzw. Probanden mit allen derartigen Aussagen innewohnenden Imponderabilien.

3. Patientengut und Methodik

3.1. Auswahlkriterien

In die Studie aufgenommen werden alle Patienten mit benignen nosogenen, benignen noxischen und präcancerösen oralen Leukoplakien sowie mit Mundschleimhaut-Carcinomen. Patienten mit aktinisch bedingten Affektionen des Lippenrots (Cheilitis actinica) und mit Lippen-Carcinomen finden aufgrund der anders gearteten Ätiologie keine Berücksichtigung.

Die Patienten werden zum überwiegenden Teil von niedergelassenen Zahnärzten, HNO-Ärzten und Dermatologen, die über dieses Projekt informiert und um Unterstützung gebeten wurden, direkt der Dermatologischen Univ.-Klinik Erlangen zugewiesen.

Ein weiterer, nicht unerheblicher Anteil stammt aus dem ambulanten und stationären Patientengut der ZMK- sowie der HNO-Klinik der Universität Erlangen. Schließlich werden alle ambulanten und stationären Patienten der Dermatologischen Univ.-Klinik auf das Vorhandensein von oralen Leukoplakien hin untersucht.

Das Einzugsgebiet umfaßt den Nordbayerischen Raum, der Schwerpunkt liegt in Mittelfranken und mit Abstand der nördlichen Oberpfalz.

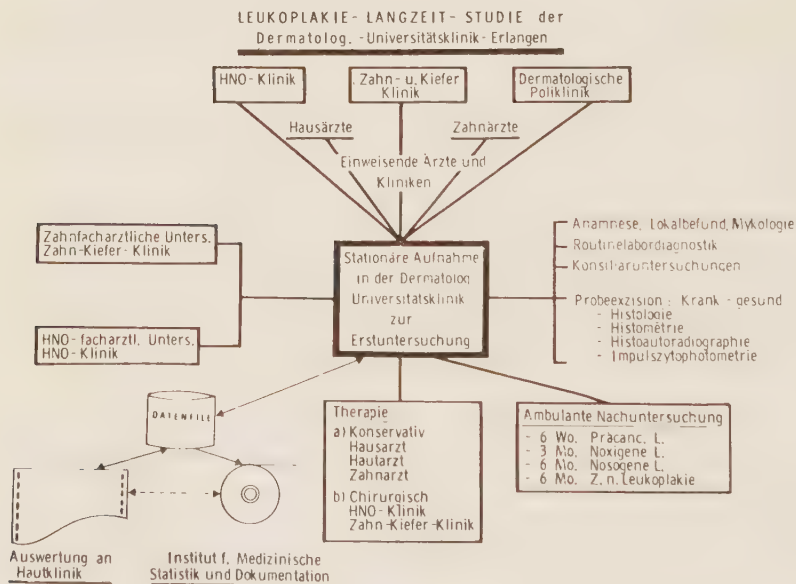
In die Studie aufgenommen wird seit dem 1.1.1976 jeder Patient mit oraler Leukoplakie bzw. oralem Carcinom, sei es nun ein inoperables Plattenepithel-Carcinom oder ein bis dato dem Patienten selbst nicht bekannter, vom Ambulanzarzt der Dermatologischen Poliklinik erst entdeckter symptomloser Lichen planus mucosae-Herd.

3.2. Umfang der Untersuchungen

Die Erstuntersuchung findet im Rahmen eines 3-5-tägigen stationären Aufenthaltes in der Dermatologischen Univ.-Klinik statt. Für die Koordinierung der Untersuchungen und die vollständige Erfassung der im Erhebungsbogen festgelegten Patientendaten ist der jeweilige Stationsarzt zuständig.

Spezialuntersuchung wie Entnahme der Probebiopsie, histologische Begutachtung, Durchführung der Zahn- und HNO-fachärztlichen Konsiliaruntersuchungen wurden von Beginn der Studie an von den gleichen Ärzten durchgeführt, um die Fehlerquelle "Operator effect" durch laufend wechselnde Untersucher möglichst gering zu halten.

Abb. 2



Einen Überblick über das Untersuchungsprogramm geben Abbildung 2 und die nachfolgende Übersicht:

Tag: Erhebung der Anamnese.

Beschreibung und photographische Dokumentation des dermatologischen Haut- und Schleimhautbefundes.

Klinische Durchuntersuchung.

Mykologischer Abstrich vom Leukoplakieherd.

2. Tag: Routine-Labordiagnostik einschließlich Eiweißelektrophorese.

Röntgenaufnahme der Nasen-Nebenhöhlen.

HNO-fachärztliche Untersuchung.

3. Tag: Zahn-fachärztliche Untersuchung.

Überweisung von Patienten mit Carcinomen bzw. fortgeschrittenen Präcancerosen zur operativen Entfernung in ZMK- bzw. HNO-Klinik.

4. Tag: Je eine Probebiopsie aus dem klinisch verdächtigsten Schleimhautbezirk und, wenn möglich, aus klinisch unauffälliger Schleimhaut der korrespondierenden Lokalisation.

5. Tag: Lokalbehandlung der Biopsiestellen.

Evtl. Kontrolle von auffälligen Laborwerten.

Festlegen des therapeutischen Prozedere.

Bestimmung des Termins der ersten Kontrolluntersuchung.

Entlassung mit Kurzbrief an den einweisenden Arzt.

3.3. Dokumentation (Erhebungsbogen, Datenträger, Datenkontrolle, Datenspeicherung)

Zur Dokumentation der gesammelten Informationen wurde, aufbauend auf den Erfahrungen der Pilotstudie (31,231), ein Erhebungsbogen konzipiert, der für jeden Patienten 167 anamnestische, 8 familien-

anamnestische, 38 labormedizinische, 43 dermatologisch-klinische, 37 HNO-fachärztliche und 67 Zahn-ärztliche Daten beinhaltet.

Die meisten Variablen werden vom untersuchenden Arzt selbst als Zahlencodes eingetragen, z.B. Alternativ-Fragen (Merkmal vorhanden - nicht vorhanden) oder Beurteilung von labormedizinischen Daten, wobei die möglichen Antwortschlüssel bei den einzelnen Fragen explizit im Bogen angegeben sind.

Variable, denen ein umfangreicherer Schlüsselsatz zugrunde liegt, werden vom Untersucher im Klartext eingetragen, z.B. Lokalisation und Ausbreitung der Leukoplakie in der Mundhöhle. Die Umsetzung in die entsprechenden Zahlencodes erfolgt durch eine Fachkraft in der Dokumentationsabteilung der Klinik.

Nach Abschluß der Untersuchungen erfolgt eine Endkontrolle des Erhebungsbogens auf Vollständigkeit und Plausibilität der Angaben durch den jeweils zuständigen Stationsoberarzt. Anschließend werden die Zahlencodes von einer Dokumentationsassistentin auf durch ihre Identifikation eindeutige Lochkarten übertragen und die einzelnen Dateneinheiten nach der laufenden Patientennummer einfach verkettet über einen Lochkartenleser in die Rechenanlage der Klinik, eine PDP 11/34, eingespeichert.

Durch regelmäßige gezielte Plausibilitätsprüfungen mit ad hoc-Programmen wird die Korrektur möglicher Fehler bei der Verschlüsselung bzw. Verlochung der Daten ermöglicht und somit für die Auswertung das Vorliegen eines bereinigten Datenmaterials gewährleistet.

Der Zugriff auf die einzelnen Datensätze ist durch die Patientennummer und die Lochkarten-Identifikation sichergestellt.

Zum besseren Verständnis wird im folgenden der Erhebungsbogen wiedergegeben.

Er gliedert sich in 6 große Frageeinheiten:

Tab. 10

Gliederung des Dokumentationsbogens:

- Basisdokumentation
- anamnestische Angaben
- klinische Diagnostik Dermatologie
- HNO - Bogen
- Zahn - Bogen
- Therapie

S	F	C	1					1	0	1	1		1	Tag	Monat	Jahr
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17

Proj. Nr. Pat. Nr. L od. K EE DE Folge LK Untersuchungsdatum

ALLGEMEINES: Angaben zur Person

WIRD IN DOKUMENTATION AUSGEFÜLLT:

Familienname																								
Geburtsname bei Verheirateten																								
Vorname																								
ZK Nr.													27											
KB Nr.													Jg	33										
Ambulanz Nr. (bei <u>nur</u> ambul. Pat.)													Jg	39										
Geschlecht	(1=männl., 2=weibl.)																							
Mehrling	(0=Einling, 1=1.v. Mehrl., 2=2.v. Mehrl., 9=fehl. Ang.)																							
Geburtsdatum													Tag	43	Monat	45	Jahr	47						
Alter	(vollendetes Lebensjahr bei Untersuchung)																							

VON HIER AB WIRD VOM ARZT AUSGEFÜLLT:

Beruf, jetziger ,Klartext													s. Berufsschlüssel	51
Beruf, früherer ,Klartext														53
Hobbies, welche, Klartext														
Lichtexposition bei Hobby	O=nein, 1=ja, 9=k.A.												54	
Inhalationsnoxen bei Hobby	O=nein, 1=ja, 9=k.A.												55	
Körpergröße	in cm												58	
Körpergewicht	in kg												61	
Übergewicht	(NW=Bezug auf Körpergröße, in kg angeben)												63	
Untersucher :													65	

S	F	C	1							1	0		1	2			1			Tac.	Monat	Jahr
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21		

Proj.Nr. Pat.Nr. L o. K EE DE Folge LK Untersuchungsdatum

ALLGEMEINES: Familienanamnese

Familienanamnese

- | | | |
|--|------------------------|-----------------------------|
| a) Diabetes | O=nein, 1=ja, 9=unbek, | ☐ 22 |
| Klartext | | |
| b) Hautkrankheiten
(Psoriasis etc.) | O=nein, 1=ja, 9=unbek. | ☐ 23 |
| Klartext | | |
| Allerg. Disposition | O=nein, 1=ja, 9=unbek. | ☐ 24 |
| Klartext | | |
| c) Krebserkrankungen | O=nein, 1=ja, 9=unbek. | ☐ 25 |
| Klartext | | |
| d) Tuberkulose | O=nein, 1=ja, 9=unbek. | ☐ 26 |
| Klartext | | |
| e) Herzkrankheiten | O=nein, 1=ja, 9=unbek. | ☐ 27 |
| Klartext | | |
| f) Hypertonus | O=nein, 1=ja, 9=unbek. | ☐ 28 |
| Klartext | | |
| g) Periph. Durchblutungsstörungen | O=nein, 1=ja, 9=unbek. | ☐ 29 |
| Klartext | | |

										Tag		Monat		Jahr					
S	F	C	1					2	0	2	1		1						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Proj.Nr.				Pat.Nr.				L o.K		EE		DE		Folge		LK		Untersuchungsdatum	
ANAMNESE: Allgemeines																			
Gripitale Infekte								0=jährl.keiner, 1= bis 3 jährl., 2 =>3 jährl. ☐ 22											
Bluterkrankungen (z.B. Anaemie)								0=nein		Klartext						Datum		Mit Alter i. Mon.999=k.A.	
								1=ja											
								9=unbek.											
Schilddrüsen- erkrankungen								0=nein											
								1=ja											
								9=unbek.											
Gastro-Intesti- nal Trakt a) Erkrankungen v. Magen u. Speise- röhre Nervös. Reizmagen Ulcus Ventr. et Duodeni Magen Op. b) Darmerkrankungen Hämorrhoiden Analleiden Tumor etc. (z.B.M.Crohn) Darm Op. c) Obstipationsneigung d) Häufige Diarrhoen								0=nein											
								1=ja											
								9=unbek.											
Leber-u.Gallen- erkrankungen a) Hepatitis b) Leberschaden c) Gallebeschwerden d) Gallensteine e) Galle Op.								2											
								0=nein											
								1=ja											
								9=unbek.											

S	F	C	1						2	0	2	1		2		Tag	Monat	Jahr		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21

Proj.Nr. Pat.Nr. L o.K EE DE Folge LK Untersuchungsdatum

ANAMNESE: Allgemeines, Forts. 1

		Klartext	Datum	Mit Alter i. Mon. 999=k.A.
Erkrankungen d. Bauchspeicheldrüse		☐ 53 falls nein, s. Stoffwechsel.		
a) Pankreatitis	0=nein 1=ja 9=unbek.	☐ 54		☐ 47
b) Verdauungsinsuffizienz		☐ 58		☐ 51
c) Adenom bez. Ca		☐ 59		☐ 55
Diabetes mellitus		☐ 60		☐ 59
Stoffwechsel- erkrankungen		☐ 60 falls nein, s. Herz-Kreisl.		
a) Gicht	0=nein 1=ja 9=unbek.	☐ 61		☐ 64
b) Hypercholesterin- ämie		☐ 62		☐ 66
Herz-Kreislauf- Erkrankungen	3	☐ 22 falls nein, s. Periph. Durch.		
a) Hypertonie	0=nein 1=ja 9=unbek.	☐ 23		☐ 26
b) Hypotonie		☐ 27		☐ 30
c) Vitien		☐ 31		☐ 34
d) Angina pectoris		☐ 35		☐ 38
e) Infarkt		☐ 39		☐ 42
f) Herzinsuffizienz (Herzasthma etc.)		☐ 43		☐ 46
g) Nervös. Herzbeschw.		☐ 47		☐ 50
Periphere Durch- blutungsstörungen		☐ 51 falls nein, s. Harnwegserkr.		
a) Akrocyanose u. M. Raynaud	0=nein 1=ja 9=unbek.	☐ 52		☐ 55
b) Ulcera u. diab. Angiopathien		☐ 56		☐ 59

S F C 1				5 6 7 8				9	2 0		2 1			3	Tag		Monat		Jahr						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21					
Proj.Nr.				Pat.Nr.				L o. K		EE	DE		Folge	LK	Untersuchungsdatum										
ADAMNESE: Allgemeines, Forts. 2																									
										<u>Klartext</u>					<u>Datum</u>		Mit Alter i. Mon. 999=k.A.								
Harnwegserkrankungen										☐ 60		falls nein, s. Prostataerkr.													
a) Chron. Harnwegsinfekt (Cystitis, Urethritis)										0=nein 1=ja 9=unbek.		☐ 61									☐ 64				
b) Pyelonephritis												☐ 65									☐ 68				
c) Glomerulonephritis, Nephros. Syndrom etc.												☐ 69									☐ 72				
d) Steine												☐ 73									☐ 76				
<u>Erkrankungen d. Prostata</u>										☐ 4		☐ 72		falls nein, s. Gyn. Erkr.											
a) Prostatitis										0=nein 1=ja 9=unbek.		☐ 73									☐ 76				
b) Adenom												☐ 77									☐ 80				
c) Ca												☐ 81									☐ 84				
<u>Gynäkolog. Erkrankungen Uterus-Tuben-Ovarien</u>										☐ 85		falls nein, s. Abs. Schwangerschaft-Menopause													
a) Zyklusstörungen										0=nein 1=ja 9=unbek.		☐ 86									☐ 89				
b) Entzündungen												☐ 90									☐ 93				
c) Gutartige Tumoren												☐ 94									☐ 97				
d) Ca												☐ 98									☐ 101				
Besteht Schwangerschaft										0=nein, 1=ja, 9=unbek.												☐ 102			
Welcher Monat										falls nein = 0												☐ 103			
Menopause, mit Jahren										0=nein, 1=ja, 9=unbek.												☐ 104			
										in Monaten, falls nein=000												☐ 107			

S	F	C	1					2	0	2	1		4	Tag	Monat	Jahr
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17

Proj.Nr. Pat.Nr. L o.K EE DE Folge LK Untersuchungsdatum

ANAMNESE: Allgemeines, Forts. 3

Erkrankungen		Klartext	Datum	Mit Alter i. Mon. 999=k.A.
d. Mamma	☐ 58	falls nein, s. Allergien		
a) Entzündungen	0=nein 1=ja 9=unbek. ☐ 59			62
b) gutartige Tumoren	☐ 63			66
c) Ca	☐ 67			70
Allergien	5 ☐ 22	falls nein, s. Hauterkrankg.		
a) Medikamentös (z.B. Penicillin)	☐ 23			26
b) Kontaktallergie (z.B. Chromat)	☐ 27			30
c) Inhalativ (z.B. Asthma, Pollinosis)	0=nein 1=ja 9=unbek. ☐ 81			34
Hautkrankheiten, frühere	☐ 85	falls nein, s. Lichtexpos.		
1. Diagnose	d. Diagnose schl.	41	44	
2. Diagnose		50	53	
3. Diagnose		59	62	
4. Diagnose		68	71	
5. Diagnose		77	80	
Lichtexposition i. Freien, auch berufl.	6 ☐ 22	Gesamtexposition in Monaten	25	
Lichtexpos. i. geschl. Räumen, berufl. (UV)	0=nein 1=0-2 2=2-4 3=>4 Std. tagl. ☐ 30		29	
Lichtexpos. d. läng. Aufenthalt (mehr. Won. bis Jahre in südl. Ländern)	☐ 30		33	

S F C 1 1 2 3 4								2 0 10 11		2 1 12 13				6 15		Tag 16 17		Monat 18 19		Jahr 20 21	
Proj.Nr.				Pat.Nr.				L o.K		EE		DE		Folge LK		Untersuchungsdatum					
ANAMNESE: Allgemeines, Furts. 4																					
<u>Geschlechtskrankheiten</u>						☐ 34		falls nein, s. neurol. bez. psych. Erk.								Datum		Mit Alter i. Mon. 999=k.A.			
a) Lues						☐ 35												☐ 38			
Rezidive				0=nein 1=ja 9=k.A.		☐ 39												☐ 42			
b) Go						☐ 43												☐ 46			
Rezidive						☐ 47												☐ 50			
c) Andere GK						☐ 51												☐ 54			
Rezidive						☐ 55												☐ 58			
<u>Neurologische Erkrankungen</u>				7		☐ 22												☐ 25			
<u>Psychiatr. Erkrankungen</u>						☐ 26												☐ 29			
<u>Krebsanamnese</u>																					
Ca, Metastasen						☐ 30												☐ 33			
Ca-Therapie						☐ 34												☐ 37			
a) Op.				0=nein 1=ja 9=k.A.		☐ 38												☐ 41			
b) Strahlen						☐ 42												☐ 45			
c) Chemotherapie						☐ 46												☐ 47			
<u>Lungenerkrankungen</u>						☐ 50															
a) Bronchitiden						☐ 51												☐ 54			
b) Tbc				0=nein 1=ja 9=k.A.		☐ 55												☐ 58			
c) Sonstige, welche						☐ 59												☐ 62			

S	F	C	1
1	2	3	4

5	6	7	8

9

2	0
10	11

2	2
12	13

14

1
15

Tag
16
17

Monat
18
19

Jahr
20
21

Proj.Nr.

Pat.Nr.

L o. K

EE

DE

Folge

LK

Untersuchungsdatum

ANAMNESE: Arzneimittel

Regelmäßige Einnahme
v. Medikamenten

1) Antidiabetika

O=nein, 1=ja, 9=k.A.

☐ 22

welche, Klartext

2) Antikoagulantien

O=nein, 1=ja, 9=k.A.

☐ 23

welche, Klartext

3) Cortisonpräparate

O=nein, 1=ja, 9=k.A.

☐ 24

welche, Klartext

4) Herz-u.Kreislaufmittel

O=nein, 1=ja, 9=k.A.

☐ 25

welche, Klartext

5) Beruhigungs-u. Schlafmittel

O=nein, 1=ja, 9=k.A.

☐ 26

welche, Klartext

6) Schmerzmittel

O=nein, 1=ja, 9=k.A.

☐ 27

welche, Klartext

7) Laxantien

O=nein, 1=ja, 9=k.A.

☐ 28

welche, Klartext

8) Orale Kontrazeptiva

O=nein, 1=ja, 9=k.A.

☐ 29

welche, Klartext

9) Antibiotika

O=nein, 1=ja, 9=k.A.

☐ 30

welche, Klartext

10) And. Medikamente

O=nein, 1=ja, 9=k.A.

☐ 31

welche, Klartext

.

S 1	F 2	C 3	1 4	5	6	7	8	9	2 10	0 11	2 12	3 13	14	15	Tag 16	17	Monat 18	19	Jahr 20	21	
Proj.Nr.				Pat.Nr.				L o.K		EE		DE		Folge		LK		Untersuchungsdatum			

ANAMNESE: Inhalationsnoxen, Rauchen

Raucher oder früher Raucher falls ja, Fragen 23 - 57 beantw. Mit wieviel Jahren wurde mit dem regelmäßigen Rauchen begonnen	O = nein, 1 = ja, 9 = k.A. in Monaten	22
--	---	--

seit	Dauer in Monaten	mit	Zigaretten ohne Filter pro Tag	ohne	Zigarren u. Zigarillos pro Tag	Anzahl Pfeifen pro Tag	Inhal. O=nein 1=ja 9=k.A.					
jetzt		28		30		32		34		36		37
davor		40		42		44		46		48		49
MAXIMUM												

Wurde Rauchen eingeschränkt seit wann Warum, Klartext	O = nein, 1 = ja, 9 = k.A. in Monaten	50
Wurde Rauchen völlig eingestellt seit wann Warum, Klartext	O = nein, 1 = ja, 9 = k.A. in Monaten, bei plötzl. Einst. d. Rauchens = 999	54

S 1	F 2	C 3	I 4	5	6	7	8	9	2 10	0 11	2 12	3 13	14	1 15	Tag 16 17	Monat 18 19	Jahr 20 21		
Proj.Nr.				Pat.Nr.				L o.K		EE		DE		Folge		LK		Untersuchungsdatum	

ANAMNESE: Inhalationsnoxen, berufliche und andere außer Rauchen

<u>Berufl.u.and.</u> <u>Inhalationsnoxen</u> <u>außer Rauchen</u>	0=nein 1=ja 9=k.A.	☐ 58	welche, Klartext	☐ 61
a) Chem. Dämpfe wie lange		in Monaten		
<u>b) Reizgase</u> wie lange	0=nein, 1=ja, 9=k.A.	☐ 52	welche, Klartext	☐ 65
in Monaten				
<u>c) Rauch u. Staub</u> wie lange	0=nein, 1=ja, 9=k.A.	☐ 56	welche, Klartext	☐ 59
in Monaten				
<u>e) Wohnort in</u> <u>Industriegebieten</u> (z.B. Ruhrgebiet, Nähe v. Chem. Fabrik etc.)	0=nein, 1=ja, 9=k.A.	☐ 70	Klartext	☐ 73
in Monaten				
wie lange				

S	F	C	1						2	0	2	4		1	15	Tag	Monat	Jahr		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Proj.Nr.				Pat.Nr.				L o.K		EE		DE		Folge		LK		Untersuchungsdatum		

ANAMNESE: Alkoholanamnese - EB-u.Trinkgewohnheiten

80g Alkohol entsprechen:

2 l Bier (ca 4 Vol% = 4 Flaschen)

13 Gläser Schnaps (2 cl, 35 Vol%)

1 l Wein (ca 10 Vol% = 4/4 = 8/8)

<u>Alkoholmenge jetzt</u> Kein Alkohol bis 40g Alkohol bis 80g Alkohol mehr als 80g Alkohol <u>Trinkgewohnheiten jetzt</u> a) ubige Menge tägl. b) ubige Menge unregelmäßig c) ubige Menge an Wochenenden d) ubige Menge vierteljährl. Werden scharfe Getränke pur bevorzugt Jetziger Alkoholkonsum (ubige Menge u. Trinkgewohnheit)	= 0 = 1 = 2 = 3 = 1 = 2 = 3 = 4 O=nein, 1=ja, 9=k.A. seit Monaten	22 23 24 27
Wurde Alkoholkonsum eingeschränkt seit wann Warum, Klartext	O=nein, 1=ja, 9=k.A. seit Monaten	28 31
<u>Alkoholmenge früher</u> Kein Alkohol bis 40g Alkohol bis 80g Alkohol mehr als 80g Alkohol <u>Trinkgewohnheiten früher</u> a) ubige Menge tägl. b) ubige Menge unregelmäßig c) ubige Menge an Wochenenden d) ubige Menge vierteljährl. Wurden scharfe Getränke pur bevorzugt <u>Früherer Alkoholkonsum</u> (s.oben)	= 0 = 1 = 2 = 3 = 1 = 2 = 3 = 4 O=nein, 1=ja, 9=k.A. in Monaten	32 33 34 37

S 1	F 2	C 3	1 4	5	6	7	8	9	2 10	0 11	2 12	4 13	14	1 15	Tag 16	17	Monat 18	19	Jahr 20	21	
Proj.Nr.				Pat.Nr.				L o.K		EE		DE		Folge		LK		Untersuchungsdatum			

ANAMNESE: Alkoholanamnese - EB- u. Trinkgewohnheiten

EBgewohnheiten

Wird sehr heiß gegessen
(z.B. dampfende Suppen etc.)

Wird sehr scharf gegessen
(Gewürze u. Salz)

Wird sehr langsam gegessen
(gut gekaut)

Wird sehr hastig gegessen

Trinkgewohnheiten

Wird sehr heiß getrunken

Wird sehr kalt getrunken
(viele eisgekühlte Getränke)

Werden sehr viele colahaltige
Getränke konsumiert

Wird viel Kaffee getrunken
Wieviele Tassen tägl.

Werden häufig andere coffein-
u. reizstoffhaltige Getränke
(außer Alkohol u. colahaltigen
Getränken) konsumiert

welche u. wieviel, Klartext

Allgemein

Langjähriges Kantinenessen

Vitaminzufuhr (ausreichend)

O=nein, 1=ja, 9=k.A.

Klartext

O=nein, 1=ja, 9=k.A.

O=nein, 1=ja, 9=k.A.

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

Viel Obst	O=nein, 1=ja, 9=k.A.	☐
Gemüse, frisch u. tiefgefr.	O=nein, 1=1-3xwöchentl. 2= >3xwöchentl.	☐
Salat (ungekocht)		☐

S	F	C	1	5	6	7	8	9	3	0	3	1	14	15	16	17	18	19	20	21	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
Proj.Nr.				Pat.Nr.				L o.K	EE	DE	Folge	LK	Untersuchungsdatum								
DIAGNOSTIK: Laborwerte - Foto - Röntgen																					
BKS				☐ 22	Quant. Werte				1.Std. 2.Std.				Mill./ mm ³ g% g%				Beurteilung				
BB:				☐ 24					☐ 26								☐ 27				
Erys				☐ 28					☐ 31								☐ 32				
Leukos				☐ 33					☐ 38								☐ 39				
HB				☐ 40					☐ 44								☐ 45				
Serum-Fe				☐ 46					☐ 49								☐ 50				
EBK				☐ 51	☐ 54				☐ 55												
Triglyceride				☐ 56	Quant. Werte				☐ 59				mg% 1=stark erniedr. 2=erniedr. 3=unt.NB 4=NB 5=ob.NB 6=erhöht 7=stark erhöht 9=k.A.								
Ges.cholesterin				☐ 61					☐ 64								☐ 65				
Harnsäure				☐ 66					☐ 69								☐ 70				
Kreatinin				☐ 71					☐ 74								☐ 75				
SGPT				☐ 22	Quant. Werte				☐ 26				mU (opt.)								
γ-GT				☐ 28					☐ 32								☐ 33				
alk.Phosphatase				☐ 34					☐ 37								☐ 38				
Elphor:				☐ 39	Quant. Werte				g% g% g%				g% g% g%								
Gesamteiweiß				☐ 40													☐ 42				☐ 43
Albumin				☐ 44													☐ 47				☐ 48
α ₁ -Globuline				☐ 49													☐ 52				☐ 53
α ₂ -Globuline				☐ 54													☐ 57				☐ 58
β-Globuline				☐ 59													☐ 62				☐ 63
γ-Globuline				☐ 64	☐ 67				☐ 68												
<u>Diabetesdiagnostik</u>				O=nicht durchgef., 1=durchgef.																☐ 69	
Diabetes				O=nein, 1=latent, 2=manifest																☐ 70	
<u>Diabetestherapie</u>				O=nein, 1=diätet., 2=medikamentös																☐ 71	

S F C 1								3 0		3 1		3		Tag		Monat		Jahr		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Proj.Nr.				Pat.Nr.				L o.K		EE		DE		Folge LK		Untersuchungsdatum				
DIAGNOSTIK: Laborwerte - Foto - Röntgen																				
<u>Urin-Status</u>				O=nicht durchgef., 1=durchgef.												☐ 22				
Eiweiß				Quant. Werte in mg ☐ / ☐ ☐ ☐ ☐ ☐												☐ 23 ☐ 24 ☐ 25 ☐ 26 ☐ 27				
Zucker				Quant. Werte in mg ☐ / ☐ ☐ ☐ ☐ ☐												o=nicht pathol. 1=patholog. g = k. A.				
Urobilinogen																				
Aceton																				
Sediment				über 5 Leuk./ø = pathol.																
Klartext																				
<u>VDRL</u>				O=nicht durchgef. 4=++++ 1=ø=negativ 5=++++ 2=(+), + =zweifelhaft 3=++												☐ 28				
<u>Mykologie</u>				O=nicht durchgef., 1=durchgef.												☐ 29				
Mykol.Mundhöhlenabstrich aus Leukoplakie (kult.)																				
a) Candida albicans																☐ 30				
b) Candida spec.																☐ 31				
c) Torul. spec.				O=nein, 1=ja, 9=nicht beurteilb.												☐ 32				
d) and. Pilzinfekt.																☐ 33				
Foto schwarz-weiß																☐ 34				
Foto bunt				O=nicht ausgeführt, 1=ausgeführt												☐ 35				
Röntgen d. NNH				O=nicht ausgeführt, 1=ausgeführt												☐ 36				

S	F	C	1	5	6	7	8	9	3	0	3	4	14	1	1	16	17	18	19	20	21
Proj.Nr.				Pat.Nr.				L o. K		EE		DE		Folge LK		Untersuchungsdatum					

DIAGNOSTIK: Befunde (Mundhöhle, Mundschleimhaut) - Lichteinflüsse

BEFUNDE:

Befunde der Mundhöhle: s. Zahnbogen
s. HNO-Bogen

Befunde der Mundschleimhaut:
(ohne Leukoplakie, auch Normalbef.
wie heterotope Talgdrüsen . . .)

01

02

03

04

05

06

07

08

09

10

Lichteinflüsse:

a) senile Elastose

b) Landmannshaut

c) M.Favre Racouchot

d) Präkanzerose

e) Basaliom

f) Ca

23

25

27

29

31

33

35

37

39

41

42

43

44

45

46

47

0=nein, 1=ja, 9=k.A.

S	F	C	1	5	6	7	8	9	3	0	3	5	12	13	14	1	16	17	18	19	20	21					
1	2	3	4																								
Prof.Nr.												Pat.Nr.		L o X		EE		DE		Folge		LK		Untersuchungsdatum			

FOTO

DIAGNOSTIK: Kriterien der Leukoplakie

A) Anzahl der Leukoplakien ☐ 22 23 s. unten

Lokalisationschlüssel:

21=harter Gaumen 31=Gingiva oben 41=Wange vorne 51=Oberlippe:Schleimhaut 61=Zunge:Rand
 22=weicher Gaumen 32=Gingiva unten 42=Wange hinten 52=Oberlippe:Lippenrot 62=Zunge:Grund
 23=Mundboden 33=Alveolarkamm 06 53=Unterlippe:Schleimhaut 63=Zunge:Unterseite
 24=retromolar 34= " 54=Unterlippe:Lippenrot 64=Zunge:Mitte

99=k.A.

Nr.	Lokalisation	Seite	Begrenzung	Form	Oberfläche	Niveau	Größe Ø	klin.V.Diag.	Toluidin	Cytologie
		1=1 2=re	1=scharf 2=ver- wasch. 3=1+2	1=rd.-ov 2=streif biz.- arb. 3=1+2 4=fläch.	1=glatt 2=gefurcht 3=verruc. papill. 4=eros.uic. 5=polypös	1=flach erh. 2=einges. (eros. ulc.) 3=1+2 4=tum. (nod. exophyt.)	1=b.10mm 2=10-20mm 3=20mm fläch. chenh. 4=streifig. n.klass. (also: 11,12,13)	01=erbl.L. 02=endog.irr.L. 03=exog.irr.L. 04=präkanz.L. Entartg.=Schl. +10	O=n.durchg. 1=negativ 2=fraglich 3=positiv	O=n.durchg. Pap.1-5
25	27	27	29	30	31	32	33	36	37	
40	42	43	44	45	46	47	48	51	52	
55	57	58	59	60	61	62	63	66	67	
23	25	26	27	28	29	30	31	34	35	
30	40	41	42	43	44	45	46	49	50	
53	55	56	57	58	59	60	61	64	65	
23	25	26	27	28	29	30	31	34	35	
30	40	41	42	43	44	45	46	49	50	
53	55	56	57	58	59	60	61	64	65	
23	25	26	27	28	29	30	31	34	35	
30	40	41	42	43	44	45	46	49	50	
53	55	56	57	58	59	60	61	64	65	
23	25	26	27	28	29	30	31	34	35	

(4)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
Proj.Nr.				Pat.Nr.				L o. K		LE		DE		Folge		LK		Untersuchungsdatum			

THERAPIE: Therapeut. u. and. Maßnahmen

Therapie d. Leukoplakie :

a) Kurzfristige Beobachtung

b) Entfernung d. Leukoplakie
(Abschälung, Excision)

c) Op. bei Ca
(Lymphknoten .

d) Chemotherapie

e) Strahlentherapie
(Röntgen)

f) Vitamin A-Säure

g) Corticosteroide lokal

h) Sonstige Therapie

welche, Klartext

} 0=nein,
1=ja,
9=k.A.

☐ 22

☐ 23

☐ 24

☐ 25

☐ 26

☐ 27

☐ 28

☐ 29

Weitere Maßnahmen:

A) Nachbeobachtung

a) Nachbeobachtung nach 6 Wochen

b) Nachbeobachtung 12 wöchentlich

c) Nächster Wiedereinbestellungstermin

B) Excision bei Veränderung

Klartext

.

.

Nachuntersuchung nach 6 Monaten

Nachuntersuchung nach 12 Monaten

} 0=nein,
1=ja,
9=k.A.

☐ 30

☐ 31

☐ 32

☐ 33

☐ 34

☐ 35

☐ 36

☐ 37

☐ 38

☐ 39

☐ 40

☐ 41

S	F	C	1						3	0	3	2		1	Tag	Monat	Jahr			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21

Proj.Nr. Pat.Nr. L o.K EE DE Folge LK Untersuchungsdatum

DIAGNOSTIK: HNO-Daten

ADRESSETTE:

Klartext

ANAMNESE

Rezidiv.Mandelentz.

Rezidiv.Kieferhöhlenentzündungen

Bisherige Operationen

Nase/Septum

Nasennebenhöhlen

Tonsillektomie

BESCHWERDEN

Behinderte Nasenatmung

Absonderung von Sekret (Nase, NRR)

Mundtrockenheit

Zungenbrennen

Heiserkeit

Andere, Klartext

0=unauffäll.
1=auffäll.

0=nein,
1=ja,
9=unbek.

0=nein, 1=ja

0=keine,
1=ständig,
2=zeitweise
9=k.A.

☐ 22

☐ 23

☐ 24

☐ 25

☐ 26

☐ 27

☐ 28

☐ 29

☐ 30

☐ 31

☐ 32

☐ 33

☐ 34

☐ 35

Rö, N N H

Kieferhöhle - Verschattung

Kieferhöhle - Trübung

Hinweis auf Mitbeteiligung Siebbein/Stirnhöhle

0 = nicht durchgeführt, 1 = durchgeführt

0=unauffäll.
1=path.
9=n.beurteilb.

☐ 37

☐ 39

☐ 41

☐ 43

S 1	F 2	C 3	1 4	5	6	7	8	9	3 10	8 11	3 12	2 13	14	1 15	Tag 16	17	Monat 18	19	Jahr 20	21	
Proj.Nr.				Pat.Nr.				L o.K		EE		DE		Folge		LK		Untersuchungsdatum			
DIAGNOSTIK: HNO-Daten, Forts. 1																					
<u>Endgültige Diagnose NNH</u> (Klin.röntg.Verlaufskontrolle, Endoskopie-/Op.Befund)								<u>Klartext</u>								0=o.B.bei Kontrolle 1=chron. Entzündg. 2=Empyem 3=Cyste				☐ 44	
<u>BEFUNDE</u> <u>N a s e</u> a) Rötung b) Schwellung c) path. Sekret d) Septumveränderungen e) Polyposis nasi								<u>Klartext:</u> Befundbeschreibg., Nebenf.								0=o.B., 1=pathol. 9=n.beurteilb. 0=o.B. 1=pathol. 9=n.beurteilb.				☐ 45 ☐ 46 ☐ 47 ☐ 48 ☐ 49 ☐ 50	
<u>N a s e n - R a c h e n</u> a) Entzündungszeichen b) path. Sekret c) Adenoide d) H E e) T U M O R - Verdacht falls bestätigt: Histo-Diagnose																0=o.B. 1=pathol. 9=n.beurteilb. 0=nein 1=ja 9=n.beurteilb. 0=nein, 1=ja 9=k.A.				☐ 51 ☐ 52 ☐ 53 ☐ 54 ☐ 55 ☐ 56	
<u>R H W</u> Entzündungszeichen																0=o.B. 1=pathol. 9=n.beurteilb. 1=gering 2=stark (chron.)				☐ 22 ☐ 23	
<u>T O N S I L L E N</u> Chronische Tonsillitis Tonsillenhyperplasie Zust.nach TE - Resttonsille																0=o.B. 1=pathol. 9=unkl. 0=nein, 1=ja 9=n.beurteilb.				☐ 24 ☐ 25 ☐ 26 ☐ 27	

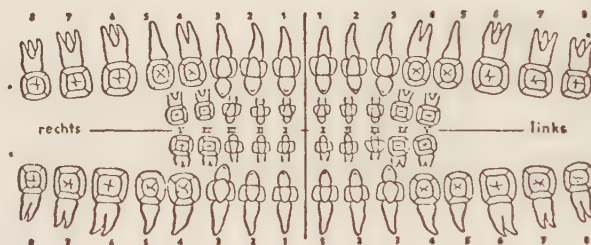
S	F	C	I						3	0	3	3		1	Tag	Monat	Jahr			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21

Proj.Nr. Pat.Nr. L o.K EE DE Folge LK Untersuchungsdatum

DIAGNOSTIK: Zahnklin. Daten

ADRESSETTE:

Zahnklinische Daten



1. Befund, Habits

s. Zahnschlüssel

23

Klartext

2. Befund

s. Zahnschlüssel

25

Klartext

3. Befund

s. Zahnschlüssel

27

Klartext

Enddiagnose

s. Zahnschlüssel

29

Klartext

3.4. Kontrollgruppe ⁺

Für statistische Vergleichszwecke wurden bei 137 schleimhaut-gesunden Probanden alle anamnestischen und familienanamnestischen Befunde des Leukoplakie-Erhebungsbogens in gleicher Weise wie bei den Leukoplakie- bzw. Carcinom-Patienten ermittelt, verschlüsselt und gespeichert. Als einzige klinische Untersuchung konnte der mykologische Mundabstrich durchgeführt werden. Für die weiteren, bei der Patientengruppe ermittelten klinischen (HNO-Befunde, Zahn-Status) und labormedizinischen Daten stehen somit die entsprechenden Werte einer schleimhautgesunden Kontrollgruppe nicht zur Verfügung, das gesamte anamnestische Material sowie das Ergebnis der mykologischen Untersuchung dagegen kann im Vergleich zu den Werten der Kontrollgruppe bearbeitet werden.

Bei den schleimhautgesunden Probanden handelt es sich um Angestellte und Arbeiter zweier Erlanger Großbetriebe, um Bewohner eines Altersheimes sowie um Angehörige der Dermatologischen Univ.-Klinik Erlangen.

Alters- und Geschlechtsverteilung der im Laufe des Jahres 1976 in die Studie aufgenommenen Patienten bestimmten die Auswahl der Probanden bezüglich dieser zwei Parameter.

3.5. Statistische Verfahren

Eines der Hauptprobleme in der Aufklärung der Polyätiologie oraler Leukoplakien und Carcinome ist die Identifizierung der Risikofaktoren (10) und der Personen, die diesen Risiken ausgesetzt sind (11). In gewisser Hinsicht handelt es sich hier um ein altes Problem: Man weiß seit rund 2 Jahrhunderten, daß einige Bevölkerungsgruppen für maligne Tumoren in bestimmter Lokalisation besonders prädisponiert sind, z.B. Schornsteinfeger für Hodenkrebs (POTT 1775), Arbeiter in Farbenfabriken für Blasenkrebs (REHN 1895) usw..

⁺ Dissertationen Angelika und Christian Lohmann,
Dermatologische Univ.-Klinik Erlangen 1980

Die Problematik der Identifizierung von Risikofaktoren für orale Leukoplakien und ihre maligne Transformation ist allerdings wesentlich komplexer. Das Wort "Risiko" beinhaltet wahrscheinlichkeits-theoretische Aspekte, der Begriff "Risikofaktor" meint einen exogenen oder endogenen, mitwirkenden Umstand, der die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Krankheit erhöht (219).

Die Verwendung des Terminus "Risikofaktor" impliziert also ein poly-ätiologisches Konzept.

Als das wohl bedeutendste und bekannteste Beispiel für einen Risikofaktor sei das Rauchen erwähnt. Streng genommen handelt es sich um eine Vereinfachung, da der Effekt des Rauchens von zahlreichen Faktoren wie Art der Zigarette, Noxengehalt des Tabaks, Rauchge-wohnheiten, Beschaffenheit des exponierten Schleimhautareals usw. abhängt.

Die Interpretation, Rauchen als einen einzigen, umweltbedingten Risikofaktor anzusehen, ist also die Reduzierung eines multi-facettierten Sachverhaltes auf den dabei eine Rolle spielenden Stimulus.

Ähnliche Vereinfachungen werden aus Gründen der Praktikabilität bei Übergewicht, Alkoholkonsum usw. vorgenommen.

Die Tendenz geht also dahin, einen Risikofaktor als einen einheitlichen und darüber hinaus als einen kausalen Faktor zu identifizieren. Dem steht entgegen, daß bei komplexen biologischen Phänomenen wie der Entstehung oraler Leukoplakien und ihrer malignen Transformation die Beziehungen zwischen Ursache und Wirkung oft eben nicht den Gesetzen strenger Kausalität gehorchen, sondern den Regeln der Wahrscheinlichkeit unterliegen. Ursächlichkeit ist dann eher assoziativ zu verstehen.

Daraus folgt die Notwendigkeit, den Grad der Assoziation zwischen einem Risikofaktor und der Erkrankung abzuschätzen.

Wir ermittelten dazu bei allen untersuchten Risikofaktoren der Qualität Faktor vorhanden - Faktor nicht vorhanden das sog. "geschätzte relative Risiko" nach der Formel

$$r = \frac{n^{00} \times n^{11}}{n^{01} \times n^{10}}$$

wobei n^{00} = Anzahl Probanden, Risikofaktor fehlt
 n^{10} = Anzahl Probanden, Risikofaktor vorhanden
 n^{01} = Anzahl Patienten, Risikofaktor fehlt
 n^{11} = Anzahl Patienten, Risikofaktor vorhanden
 (11,22,44,53,66,121,122,149,193)

Bei Risikofaktoren, deren Erfassung semiquantitativ erfolgt, z.B. Alkohol Tagesmenge 0, bis 40 g, 40-80 g, über 80 g, wurden Mehrfelderkontingenztafeln erstellt. Die Auswertung erfolgt dann durch Chi-Quadrat-Mehrfeldertest bzw. bei kleinen Fallzahlen durch den "exakten Test nach Fisher".

Bei Risikofaktoren mit kontinuierlicher Merkmalsausprägung werden zunächst alle vorhandenen Werte ermittelt, aufsteigend geordnet und dann in Klassen eingeteilt, und zwar so, daß die Spaltensummen annähernd gleich groß sind. Anschließend kann dann für jede einzelne Diagnosegruppe sowie für die Kontrollgruppe die Anzahl der Patienten bzw. Probanden in den einzelnen Klassen ausgezählt, eine Mehrfelderkontingenztafel erstellt und die Auswertung mit dem Chi-Quadrat-Mehrfeldertest vorgenommen werden.

Ergeben sich durch die geschilderte univariate Auswertung der erhobenen Daten signifikante Trennvariable, soll durch eine multivariate Risikoanalyse nach CORNFELD, ein diskriminanzanalytisches Verfahren, eine Trennung zwischen den einzelnen Diagnosegruppen und der Kontrollgruppe versucht werden.

Als Maß für die mögliche Trennung dient einmal die Reklassifikationsrate, eine Schätzung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Individuum aufgrund seiner Trennvariablen-Struktur der richtigen Gruppe, d.h. entweder der Patienten- oder der Kontroll-Gruppe zugewiesen wird. Zum anderen wird der Voraussagegehalt verdeutlicht durch den Prozentsatz Kranker, deren ermitteltes Krankheitsrisiko mindestens ebenso groß ist wie das Krankheitsrisiko der 5% am meisten gefährdeter Gesunder (45).

Die bisher geschilderten Verfahren erfordern alle jeweils das Vorliegen der Werte einer schleimhautgesunden Kontrollgruppe und sind somit in unserem Fall nur für die über die Anamnese erfaßbaren Risikofaktoren anwendbar. Für die Auswertung der klinischen (mit Ausnahme des Nachweises oraler Pilzbesiedlung) und labormedizinischen Daten wird jeweils die Häufigkeit des Risikofaktors, z.B. Eisenmangel für die einzelnen Diagnosegruppen ermittelt, eine Mehrfelderkontingenztafel erstellt und mit dem Chi-Quadrat-Mehrfeldertest ausgewertet.

Es werden also nicht die Werte einer Patientengruppe mit denen einer schleimhautgesunden Kontrollgruppe verglichen, sondern verschiedene Patientengruppen einander gegenübergestellt.

4. Ergebnisse

Vom 1.1.1976 bis 20.12.1978 wurden 255 Patienten mit oralen Leukoplakien bzw. Mundschleimhaut-Carcinomen in die Studie aufgenommen und nach den in Abschnitt 3.2. und 3.3. geschilderten Kriterien untersucht.

Es wurde kein Patient mit oraler Leukoplakie bzw. Carcinom, der die Klinik aufsuchte, nicht in die Studie aufgenommen, auch mußte kein Patient aufgrund unvollständiger oder ersichtlich fehlerhafter Erfassung nachträglich wieder aus der Studie eliminiert werden.

4.1. Verteilung der Diagnosen

Tab. 11

Verteilung der Diagnosen: n = 255

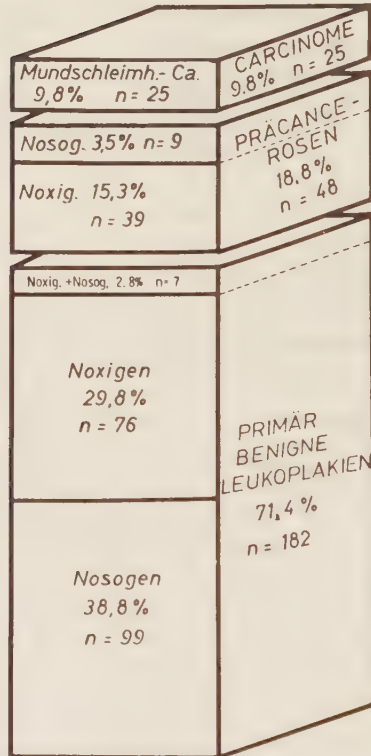
Primär benigne Leukoplakien :	182	71,4 %	
- nosogene Leukoplakien:	99	38,8 %	(56,6 %)
- noxigene Leukoplakien:	76	29,8 %	(43,4 %)
- simultan nosogene + noxigene Leukoplakien:	7	2,8 %	
Präcanceröse Leukoplakien :			
- auf dem Boden einer noxigenen Leukoplakie:	39	15,3 %	(81,3 %)
- auf dem Boden einer nosogenen Leukoplakie:	9	3,5 %	(18,7 %)
Mundschleimhaut- Carcinome:	25	9,8 %	

(siehe auch Abb. 3)

Abb. 3

HÄUFIGKEIT DER EINZELNEN LEUKOPLAKIEN

n = 255



Diese Patienten wurden größtenteils gezielt aus anderen Kliniken bzw. von informierten niedergelassenen Ärzten und Zahnärzten überwiesen. Da somit unbekannt bleibt, aus welcher Stichprobe diese Patienten stammen, muß eine epidemiologische Wertung der Zahlenangaben unterbleiben.

Interessant ist der hohe Anteil der nosogenen Leukoplakien (56,6%) an der Gesamtzahl der primär benignen Leukoplakien. Damit wird die Notwendigkeit der erweiterten Leukoplakiedefinition nach HORNSTEIN eindeutig unterstrichen.

Bei den 99 Patienten mit primär benignen nosogenen Leukoplakien war die leukoplakische Läsion Schleimhautmanifestation folgender Erkrankungen:

Tab. 12

Den nosogenen Leukoplakien zugrundeliegende Erkrankungen

Lichen ruber planus:	91
Viruspapillom:	3
Lupus erythematoses:	3
Verruca vulgaris:	1
benignes Schleimhautpemphigoid:	1

Die mit Abstand am häufigsten zugrunde liegende Erkrankung ist also der Lichen ruber in seinen verschiedenen Morphen: Wir finden bei 46 Patienten = 50,5% Herde im Sinne eines Lichen planus mucosae, bei 23 Patienten = 25,3% erosive Areale, also einen Lichen planus partim pemphigoides, und bei 22 Patienten = 24,2% auch atrophische Anteile als Ausdruck einer abgeheilten Erosion = Lichen planus partim atrophicans.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß die nosogenen Leukoplakien mehr als die Hälfte aller primär benignen Leukoplakien ausmachen und der Lichen ruber die mit Abstand häufigste dermatologische Erkrankung ist, die leukoplakische Schleimhautläsionen verursacht.

Die früher so wichtige Lues als einer Leukoplakie zugrunde liegende Erkrankung spielt bei unserem Patientengut keine Rolle mehr.

Bei allen gefundenen präcancerösen Leukoplakien handelt es sich um sekundär präcanceröse Leukoplakien, die sich zu 81,2% auf dem Boden einer primär benignen noxigenen Leukoplakie und nur zu 18,8% aus einer primär benignen nosogenen Leukoplakie entwickelten.

Noch deutlicher wird das wesentlich höhere Risiko einer malignen Transformation der noxigenen Leukoplakien bei folgender Betrachtung:

Von insgesamt 125 noxigenen Leukoplakien waren 39 = 31,2% bereits als präcanceröse Leukoplakien einzustufen, dagegen nur 9 = 8,3% von insgesamt 108 nosogenen Leukoplakien.

Noxigene Leukoplakien entarten also 4mal häufiger als nosogene, aber der Prozentsatz von 8,3% maligner Transformation bei nosogenen Leukoplakien belegt eindeutig auch ihren Charakter als fakultative Präcancerose und erfordert eine konsequente Behandlung der Grundkrankheit sowie eine sorgfältige Überwachung.

Bei den 9 Fällen präcanceröser nosogener Leukoplakien zugrundeliegenden Erkrankungen waren:

Lichen planus mucosae:	3
Lichen planus partim pemphigoides:	3
Lichen planus partim atrophicans:	2
Lupus erythematodes:	1

In 8 Fällen handelt es sich histologisch um Präcancerosen vom Dysplasiegrad I, also um relativ diskrete Veränderungen, die jederzeit eine regressive Entwicklung zulassen und unter Umständen auch Ausdruck entzündlicher oder reparativer Vorgänge sein können. Das erklärt unseres Erachtens, daß in 3 Fällen von Lichen planus mucosae, einer an sich gutartigen Läsion, histologische Auffälligkeiten zur Diagnose präcanceröse Leukoplakie führten.

Bei einem Patienten mit Lichen planus partim pemphigoides fanden wir eine präcanceröse Leukoplakie vom Dysplasiegrad II.

Weitere Aufschlüsse über die Prognose dieser Läsionen werden die Ergebnisse der Nachuntersuchungen ermöglichen.

Daß von insgesamt 4 Leukoplakien als Manifestation eines Lupus erythematodes in einem Fall eine Präcancerose vom Dysplasiegrad I gefunden wurde, könnte auf eine höhere Transformationsrate hinweisen. Allerdings ist die Irrtumswahrscheinlichkeit aufgrund der geringen Fallzahl sehr hoch. Auch hier müssen das zeitliche Longitudinalverhalten sowie eine höhere Fallzahl abgewartet werden.

Bei den 39 Patienten mit präcancerösen Leukoplakien auf dem Boden noxigener Leukoplakien verteilen sich die Dysplasiegrade wie folgt:

Dysplasiegrad I:	30
Dysplasiegrad II:	6
Dysplasiegrad III:	3

Bei über 6% der Patienten mit präcanceröser Leukoplakie lag also bereits ein Carcinoma in situ vor.

Betrachtet man das Risiko maligner Transformation nosogener und noxigener Leukoplakien noch einmal, diesmal unter Berücksichtigung des histologischen Dysplasiegrades, tritt das wesentlich höhere Transformationsrisiko noxigener Leukoplakien noch deutlicher hervor.

Während bei 9 von 125 Patienten mit noxigenen Leukoplakien eine präcanceröse Leukoplakie mindestens vom Dysplasiegrad II diagnostiziert wurde = 7,2%, fanden wir lediglich bei 1 Patienten von insgesamt 108 mit nosogenen Leukoplakien eine Präcancerose vom Dysplasiegrad II = 0,9%.

Von den 25 Patienten mit enoralen Carcinomen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 3 bereits in einem inoperablen Zustand. 2 von ihnen sind mittlerweile an ihrem Carcinom verstorben.

22 Patienten wurden je nach Lokalisation des Tumors in der Klinik für Kieferchirurgie bzw. in der HNO-Klinik der Universität Erlangen operiert. 15 dieser operativ versorgten Patienten blieben in unserer Kontrolle, davon sind 4 im Beobachtungszeitraum ebenfalls an ihrem Carcinom bzw. den Metastasen verstorben, 1 Patient kam durch einen Verkehrsunfall ums Leben.

Von insgesamt 18 nachbeobachteten Patienten mit enoralen Carcinomen sind also 6 während eines durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraums von 18 Monaten mittel- oder unmittelbar an ihrer Krebserkrankung verstorben.

4.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Unter den untersuchten 255 Patienten befinden sich 135 Männer = 52,9% und 120 Frauen = 47,1%.

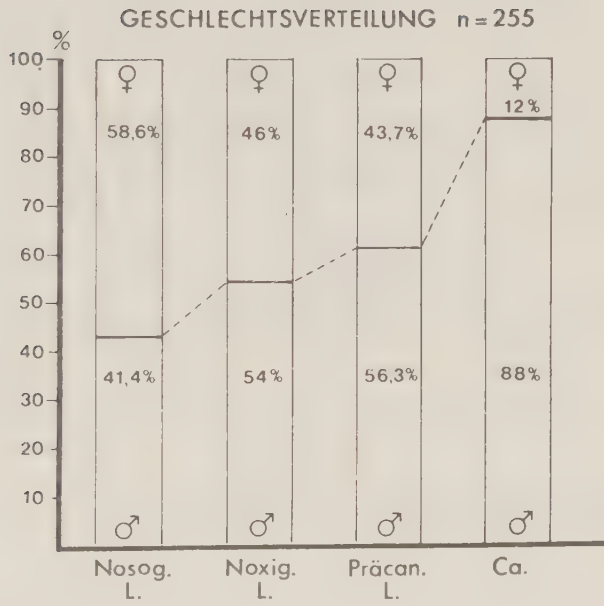
Die Geschlechtsverteilung in den einzelnen Diagnosegruppen geht aus der folgenden Tabelle sowie aus Abbildung 4 hervor:

Tab. 13

Geschlechtsverteilung

Diagnose:	Männer	Frauen
nosogene Leukoplakien	41	58
noxigene Leukoplakien	41	35
präcanc. Leukoplakien	27	21
Carcinom	22	3

Abb. 4



Während also bei den nosogenen Leukoplakien die Frauen mit 58,6% überwiegen, resultiert die geringfügige Dominanz der Männer in der Gesamtpatientengruppe (52,9%) aus der Geschlechtsverteilung bei den noxigenen Leukoplakien (Männer: 54%), den präcancerösen Leukoplakien (Männer: 56,3%) und den Carcinomen (Männer: 88%):

Je ungünstiger also die Dignität der Läsion, desto höher der Anteil der Männer (siehe Abb. 4).

Beschränkt man die Betrachtung auf die Leukoplakien im Sinne der WHO-Definition (noxigene Leukoplakien und präcanceröse Leukoplakien), stehen immer noch 55 weibliche Patienten 69 Männern gegenüber (1:1,3). Dieses Ergebnis weicht deutlich von den in der Literatur gefundenen Zahlen ab, wo zumindest ein Verhältnis von 2:1 bis 4:1 für Männer zu Frauen bei leukoplakischen Läsionen angegeben wird (6,7,65,129,176, 207,220).

Die Altersstruktur der untersuchten Patienten zeigt folgende Eckdaten:

Der jüngste Patient ist ein 17-jähriges Mädchen mit Lichen planus der Wangenschleimhaut, der älteste eine 83-jährige Frau mit Zungen-Carcinom.

Das Durchschnittsalter aller Patienten beträgt 53,2 Jahre mit einer Standardabweichung von 14,6 Jahren.

Durchschnittsalter, Standardabweichung und range für die einzelnen Leukoplakietypen zeigt die folgende Tabelle:

Tab. 14

Altersverteilung

Diagnose:	Durchschnitts- alter	Standard- abweichung	range
	(Angabe in Jahren)		
nosogene Leukoplakie	51,3	15,0	17- 82
noxigene Leukoplakie	47,1	14,7	17- 79
präcanc. Leukoplakie	58,1	10,7	35- 75
Carcinom	52,2	12,4	31- 83

Im vorliegenden Patientengut setzt sich die Gruppe der präcancerösen Leukoplakien aus Läsionen zusammen, die sowohl auf dem Boden von nosogenen (1) wie auch noxigenen Leukoplakien entstanden sind. Letztere Gruppe kann noch einmal unterteilt werden in solche, deren Malignität erst durch die histologische Untersuchung entdeckt werden konnte (2), während bei den restlichen schon klinisch durch Unregelmäßigkeit des Farbtons und des Oberflächenreliefs, durch Konsistenzvermehrung, bizarre Begrenzung, Lokalisation usw. der dringende Verdacht auf das Vorliegen einer präcancerösen Leukoplakie ausgesprochen werden konnte (3)

Tab. 15

Altersverteilung Präcanceröse Leukoplakien

	Durchschnitt- alter	Standard- abweichung	range
	(Angabe in Jahren)		
1. n = 9	53,6	10,5	38- 68
2. n = 16	53,7	11,1	36- 71
3. n = 23	62,1	10,7	35- 75

Das Durchschnittsalter steigt also von 47,1 Jahren bei den Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien, 51,3 Jahren bei den benignen nosogenen Leukoplakien, über 53,6 bzw. 53,7 Jahre bei den klinisch unverdächtigen, histologisch aber als präcancerös ausgewiesenen nosogenen und noxigenen Leukoplakien bis 62,1 Jahre bei den klinisch und histologisch präcancerösen Leukoplakien kontinuierlich an. Überraschend sind dann die Carcinom-Patienten mit 52,2 Jahren im Durchschnitt deutlich jünger.

Die jüngsten Patienten mit präcancerösen Leukoplakien bzw. Carcinomen sind mit 35 bzw. 31 Jahren etwa doppelt so alt wie die jüngsten Patienten mit benignen Leukoplakien.

Allerdings sind 8,3% unserer Patienten mit präcancerösen Leukoplakien und 12% der Carcinom-Patienten jünger als 40 Jahre, während man bisher davon ausging, daß nur ausnahmsweise einmal eine präcanceröse Leukoplakie vor dem 40. Lebensjahr auftritt (15,17,39,52,116,136, 152,171,194,198,200,204,216,224,227,237).

Die Altersverteilung im einzelnen zeigen die Abbildungen 5 mit 14:

Abb. 5

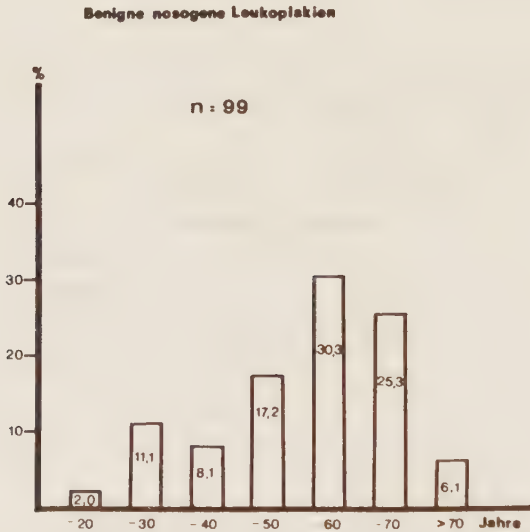


Abb. 6

Benigne nosogene Leukoplakien

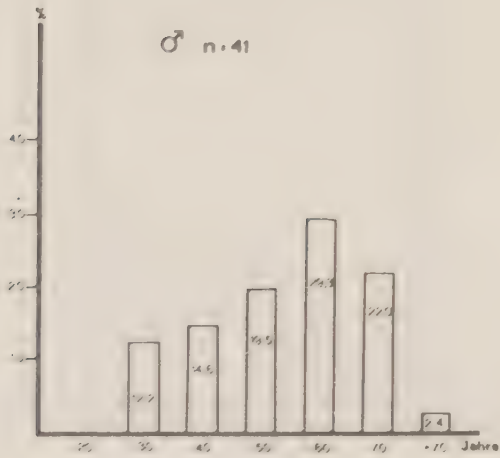


Abb. 7

Benigne nosogene Leukoplakien

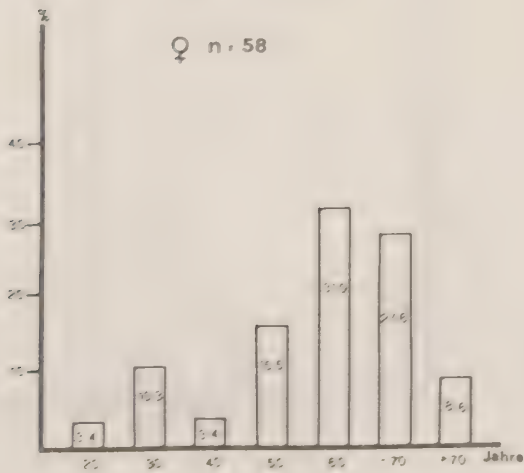


Abb. 8

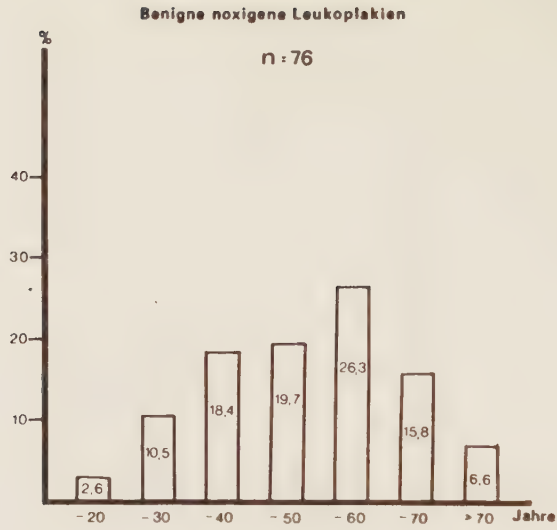


Abb. 9

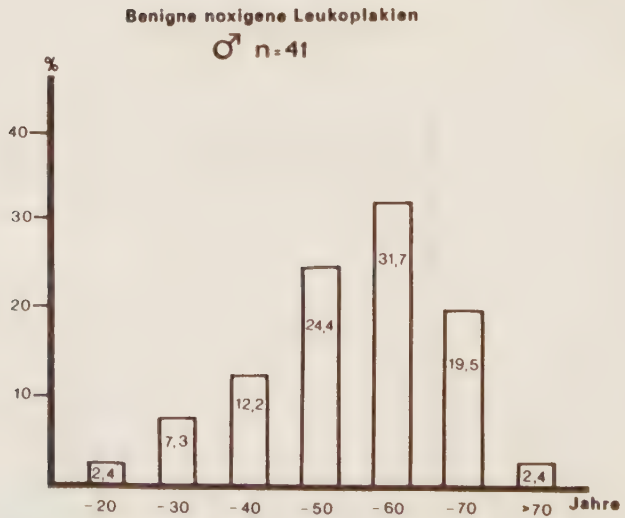


Abb. 10

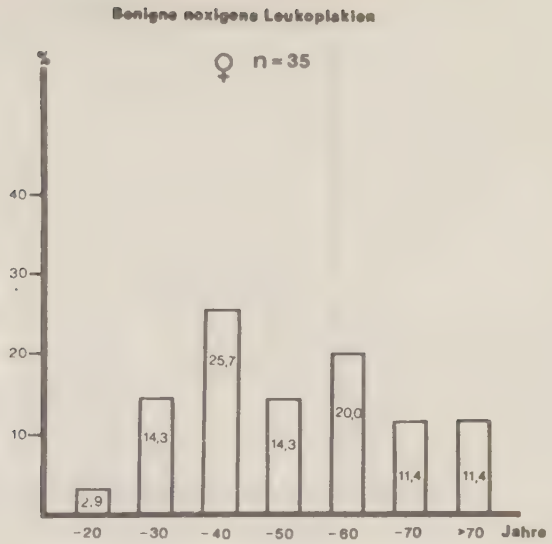


Abb. 11

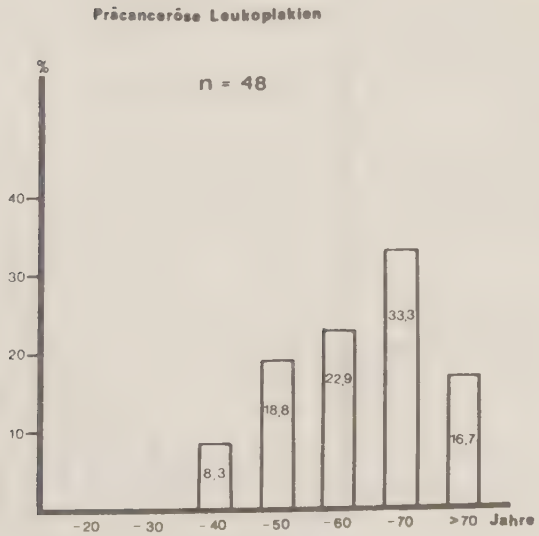


Abb. 12

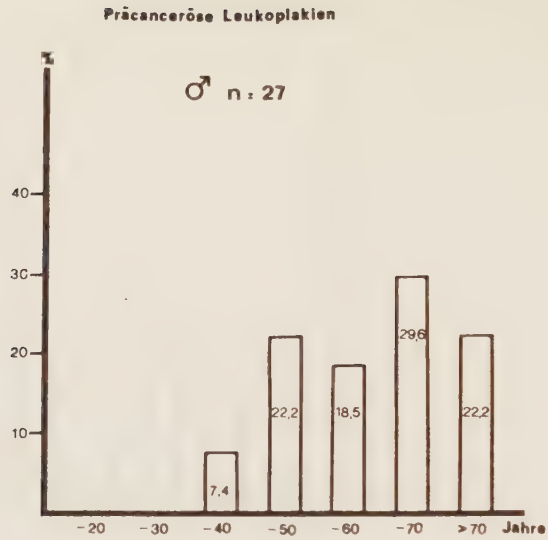


Abb. 13

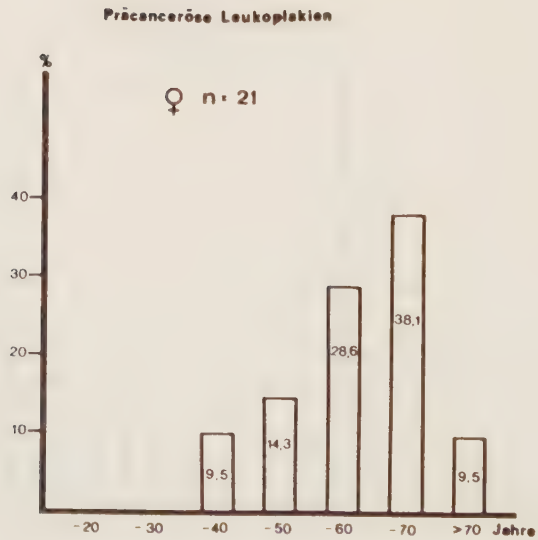
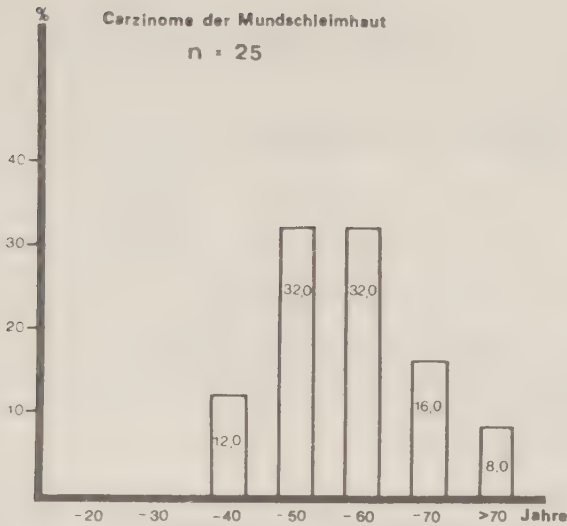


Abb. 14



Die größte Häufigkeit erreichen nosogene Leukoplakien im 6. u. 7. Lebensjahrzehnt, benigne noxigene Leukoplakien dagegen bereits im 5. u. 6.. Auffallend ist dabei der überraschend hohe Prozentsatz von Patientinnen mit noxigenen Leukoplakien im 4. Lebensjahrzehnt.

Der Häufigkeitsgipfel für das Auftreten präcanceröser Leukoplakien liegt in der 7. Dekade, allerdings finden sich bei den Männern bereits ab dem 40. Lebensjahr annähernd gleich hohe Prozentsätze. Bei den Frauen dagegen ist der Gipfel in den späteren Jahren wesentlich deutlicher ausgebildet.

Korrespondierend mit den hohen Werten ab der 5. Dekade bei den männlichen Patienten mit präcancerösen Leukoplakien liegen die Häufigkeitsgipfel bei den Carcinom-Patienten (88% Männer) im 5. und 6. Lebensjahrzehnt.

Während aber über 50% der Patienten mit präcanceröser Leukoplakie älter als 60 Jahre sind, sind es nur ca. 25% der Carcinom-Patienten. 75% sind jünger!

Gibt es eine Kombination von Risikofaktoren, die in Zusammensetzung und/oder Gewichtung diese jungen Carcinom-Patienten deutlich unterscheidet von den Patienten mit präcanceröser Leukoplakie bzw. den alten Carcinom-Patienten? Liegt hier eine Patientengruppe mit besonderer psychosozialer Struktur vor, die erst bei massiven Befunden einen Arzt oder eine Klinik aufsucht, so daß die Vorstadien unentdeckt bleiben?

4.3. Enorale Lokalisationshäufigkeiten

Leukoplakische Läsionen finden sich in allen Bereichen der Mundhöhle, allerdings legt schon die klinische Beobachtung den Eindruck nahe, daß bestimmte Lokalisationen von den einzelnen Leukoplakieformen bevorzugt befallen werden.

Um das jeweilige Verteilungsmuster genau erfassen zu können, unterscheiden wir 20 verschiedene Lokalisationen in der Mundhöhle (siehe Erhebungsbogen S.44).

Bei mehr als der Hälfte der Patienten können zwei und mehr verschiedene Lokalisationen ermittelt werden, sei es, daß ein zusammenhängender Leukoplakieherd sich über ein größeres Areal erstreckt, z.B. gesamte Wangenschleimhaut, Gingiva unten, Alveolarkamm unten, oder aber es treten mehrere Einzelherde an verschiedenen Stellen auf, z.B. Wangenschleimhaut, Zunge.

Aus den Zahlen der folgenden Tabelle geht hervor, daß besonders bei den benignen Leukoplakien meist größere Areale befallen sind, bei zwei Patienten mit Lichen planus mucosae mit 9 bzw. 10 Lokalisationen muß nahezu von einem generalisierten Befall der Mundschleimhaut gesprochen werden.

Tab. 16

Zahl der Lokalisationen

Diagnose:	Anzahl der Patienten	Gesamtzahl der Lokalisationen
nosogene Leukoplakie	99	453
noxigene Leukoplakie	76	306
präcanc. Leukoplakie	48	81
Carcinom	25	52

Zur graphischen Darstellung der enoralen Lokalisationshäufigkeiten der einzelnen Leukoplakieformen bzw. Carcinome dient im folgenden das nebenstehend abgebildete "Mundscheema" von ROED-PETERSEN und RENSTRUP (169), das für unsere Zwecke lediglich etwas vereinfacht wurde.

Das Verteilungsmuster der primär benignen und präcancerösen Leukoplakien sowie der Mundschleimhaut-Carcinome geht im einzelnen aus den Abb. 16-19 hervor.

Abb. 15

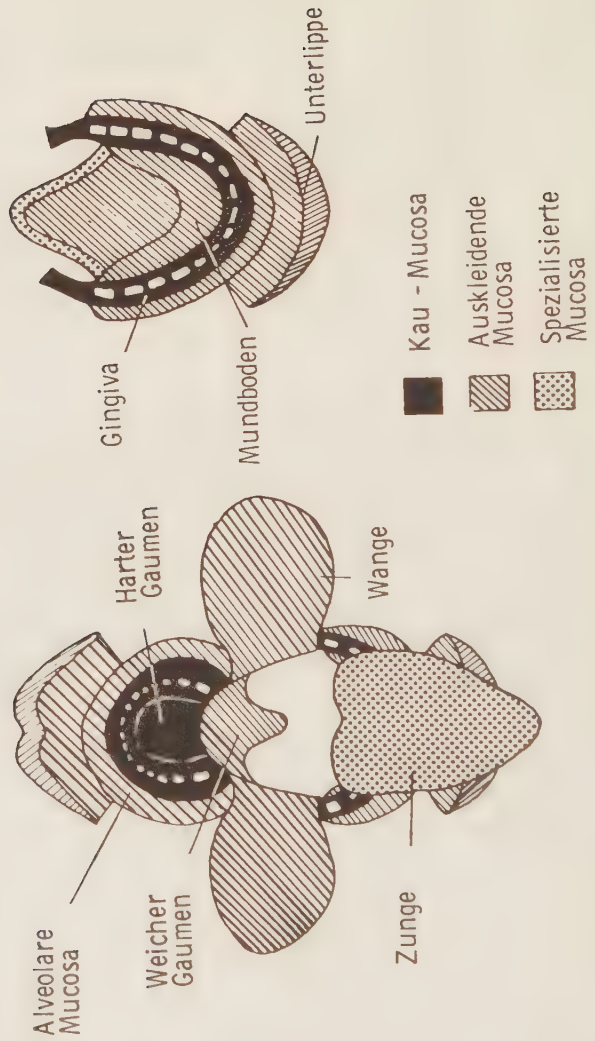


Abb. 16

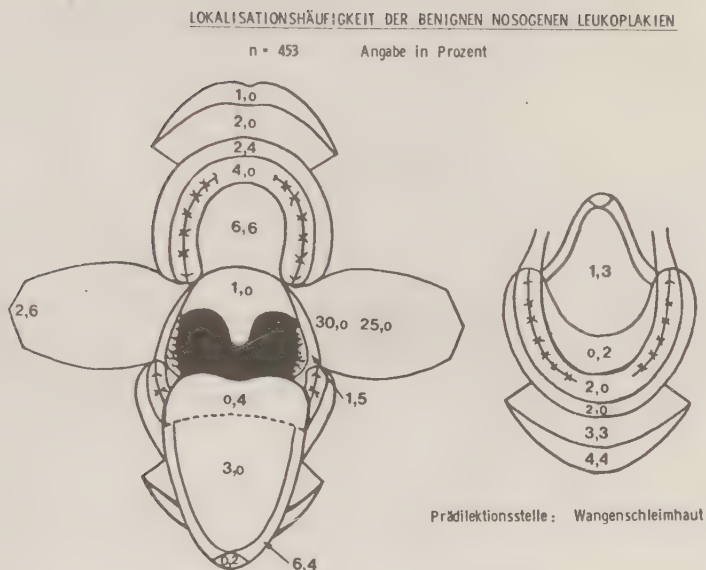


Abb. 17

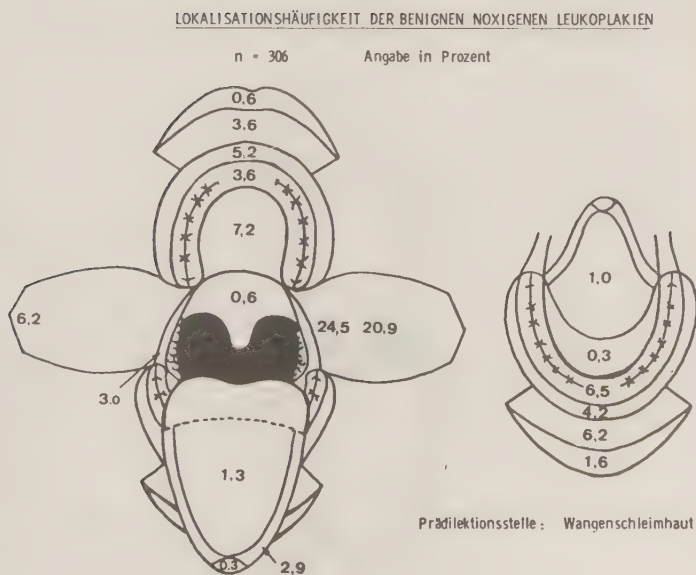


Abb. 18

LOKALISATIONSHÄUFIGKEIT DER PRÄCANCERÖSEN LEUKOPLAKIEN

n = 81

Angabe in Prozent

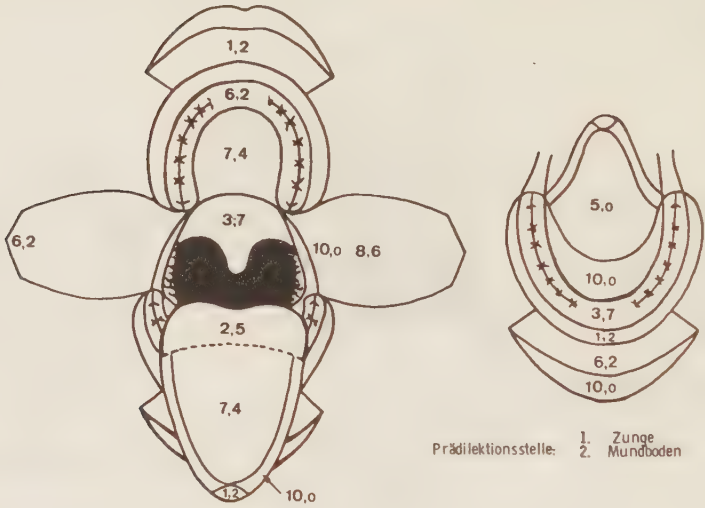
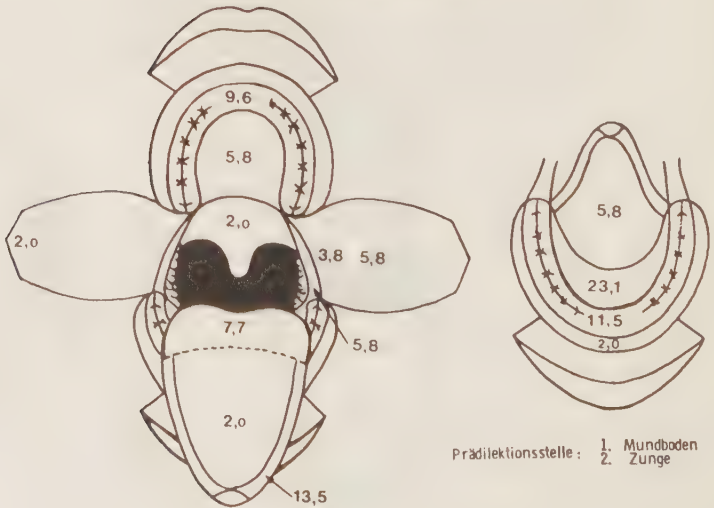


Abb. 19

LOKALISATIONSHÄUFIGKEIT DER MUNDHÖHLEN-CARCINOME

n = 52

Angabe in Prozent



Während die benignen Leukoplakien zu mehr als 50% im Bereich der Wangenschleimhaut zu finden sind, wobei die Bevorzugung dieser Lokalisation bei den nosogenen Leukoplakien noch ausgeprägter ist als bei den noxigenen Leukoplakien, verschiebt sich der Schwerpunkt bei den präcancerösen Leukoplakien in Richtung Zunge (zusammen über 25%) und Mundboden (10%).

Dieser Trend in die unteren Partien der Mundhöhle setzt sich noch ausgeprägter bei den enoralen Carcinomen fort. Ca. 23% der Carcinome sind am Mundboden lokalisiert und knapp 30% an der Zunge.

Ein isoliertes Carcinom an der Wangenschleimhaut, der Prädilektionsstelle für primär benigne Leukoplakien, fand sich in keinem einzigen Fall. Allerdings greifen gelegentlich am Mundboden oder am Alveolarkamm unten lokalisierte Carcinome auch auf die Wangenschleimhaut über oder es liegt ein Mitbefall der Wangenschleimhaut im Sinne einer "field-cancerization" vor.

Ein interessanter Aspekt ergibt sich bei der Betrachtung des Auftretens oraler Leukoplakien und Carcinome am Mundboden.

Während von 453 beobachteten benignen nosogenen Leukoplakien und von 306 gefundenen benignen noxigenen Leukoplakien jeweils nur eine einzige am Mundboden lokalisiert war (0,2% bzw. 0,3%), sind es 8 präcanceröse Leukoplakien von insgesamt 81 (10%) und sogar 12 Carcinome von zusammen 52 beobachteten Carcinom-Lokalisationen (23%).

Das bedeutet: von 22 am Mundboden lokalisierten Läsionen waren lediglich 2 oder 9% benigne, dagegen 20 oder 91% präcancerös bzw. cancerös. Eine leukoplakische Läsion am Mundboden ist also allein schon aufgrund ihrer Lokalisation mit hoher Wahrscheinlichkeit als zumindest präcancerös wenn nicht cancerös anzusprechen und dementsprechend zu behandeln.

4.4. Übereinstimmung klinische Diagnose - histologische Diagnose

Bereits am Tag der stationären Aufnahme wurde unter Berücksichtigung der Anamneseerhebung, im wesentlichen aber gestützt auf eine exakte Beschreibung der Morphologie, wobei Lokalisation, Oberflächenrelief, Begrenzung, Farbe, Form, Homogenität und Konsistenz der Leukoplakie sowie Beschaffenheit der umgebenden Mucosa die wesentlichsten Kriterien sind, eine klinische Diagnose oder zumindest eine Verdachtsdiagnose formuliert und dokumentiert.

Der Vergleich dieser klinischen Diagnose mit der histologischen Diagnose überprüft einmal im Rahmen der primär benignen Leukoplakien die ätiologische Differenzierung in noxigene und nosogene Läsionen, vor allem aber wird die Frage untersucht, inwieweit eine Übereinstimmung bzw. Diskrepanz in der Beurteilung der Dignität vorliegt, wie oft also der klinisch geäußerte Verdacht auf Präcancerose bzw. Carcinom histologisch bestätigt wird bzw. umgekehrt, wie häufig bei klinisch als benigne eingestuften Leukoplakien der histologische Befund Anzeichen einer malignen Transformation ergibt.

Bei insgesamt 82 Patienten wurde die klinische Diagnose "benigne noxigene Leukoplakie" gestellt. In 3 Fällen = 3,7% ergab die histologische Beurteilung der Probiopsie dann das Vorliegen einer benignen nosogenen Leukoplakie, nämlich eines Lichen planus mucosae. Bei 16 Patienten = 19,5% lag bereits eine präcanceröse Leukoplakie vor.

Die klinische Diagnose "benigne nosogene Leukoplakie" wurde bei 105 Patienten gestellt. Der histologische Befund korrigierte 10mal = in 9,5% die ätiologische Einteilung und zeigte das Vorliegen einer benignen noxigenen Leukoplakie an, bei 9 Patienten = 8,6% wurde histologisch eine präcanceröse Leukoplakie diagnostiziert.

Der überraschend hohe Anteil von Fehldiagnosen bei der ätiologischen Einteilung geht zur Gänze auf eine Fehlinterpretation von atrophisierenden leukoplakischen Läsionen zurück, die als Lichen planus partim atrophicus fehlgedeutet wurden.

Insgesamt zeichnet sich also die klinische Diagnostik primär benigner Leukoplakien durch eine hohe Treffsicherheit bei der Differenzierung in nosogene und noxigene Läsionen aus (über 90%), ist andererseits aber doch durch erhebliche Prozentsätze von erst histologisch eruierten präcancerösen Befunden belastet:

8,6% bei den nosogenen Leukoplakien und fast 20% bei den noxigenen Leukoplakien.

Bei 21 Patienten wurde klinisch eine präcanceröse Leukoplakie diagnostiziert. Diese Diagnosen wurden sämtlich = 100% histologisch bestätigt: Weder fand sich histologisch eine benigne Leukoplakie noch ein Carcinom.

Von 27 klinisch diagnostizierten Carcinomen wurde bei 25 Patienten postoperativ die Diagnose histologisch bestätigt, in 2 Fällen handelte es sich um fortgeschrittene Präcancerosen Dysplasiegrad III.

Die Kriterien, die zur klinischen Diagnose präcanceröse Leukoplakie führen, zeichnen sich demnach durch große Treffsicherheit aus (100%), sind aber offenbar nicht geeignet, alle präcancerösen Leukoplakien zu erfassen: Von insgesamt 48 präcancerösen Leukoplakien wurden schließlich nur 23, also knapp 50%, klinisch ermittelt, die übrigen 25 konnten nur durch die histologische Begutachtung der Probebiopsien bzw. Exzisate diagnostiziert werden.

Die klinische Diagnostik der Carcinome weist ebenfalls eine hohe Treffsicherheit auf: Es wurde kein einziges Carcinom klinisch nicht erkannt, bei 2 Patienten wurden fortgeschrittene Präcancerosen klinisch als Carcinome eingestuft.

Das wichtigste Einzelergebnis: Der hohe Prozentsatz von 20% histologisch präcanceröser Befunde bei den klinisch benignen noxigenen Leukoplakien belegt eindeutig die unbedingte Notwendigkeit einer histologischen Absicherung jedweder Leukoplakie-Diagnostik.

Tab. 17

Übereinstimmung Klinische Diagnose- Histologische Diagnose:

Klinische Diagnose:	histologisch bestätigt	histologisch Präcancerose	andere ätiolog. Klassifizierung
benigne nosogene Leukoplakie	81,9 %	8,6 %	9,5 %
benigne noxigene Leukoplakie	76,8 %	19,5 %	3,7 %
präcanceröse Leukoplakie	100 %	---	---
Carcinom	92,6 %	7,4 %	---

4.5. HNO-ärztliche Befunde bei Patienten mit oralen Leukoplakien und Carcinomen

Im Rahmen der klinischen Diagnostik wurden über 90% der Patienten mit oralen Leukoplakien bzw. Carcinomen HNO-fachärztlich untersucht:

Tab. 18

Diagnose:	HNO - Untersuchungen			
	n	HNO- ärztlich untersucht	o. B.	pathologischer Befund
benigne nosogene Leukoplakie	99	96	22,9 %	77,1 %
benigne noxigene Leukoplakie	76	73	19,2 %	80,8 %
präcanceröse Leukoplakie	48	42	21,4 %	78,6 %
Carcinom	25	22	9,1 %	90,8 %

Die Konsiliaruntersuchung beinhaltet neben der klinischen Inspektion des Nasopharynx eine Röntgenaufnahme der Nasen-Nebenhöhlen sowie insbesondere eine laryngoskopische Begutachtung des Kehlkopfes incl. einer Probebiopsie aus etwaigen Leukoplakien des Larynx.

Der exakte Umfang der Untersuchung geht aus dem HNO-Dokumentationsbogen Seite 47 hervor.

Eine statistische Bearbeitung der erhobenen Befunde muß unterbleiben, da Ergebnisse einer vergleichbar untersuchten Schleimhautgesunden Kontrollgruppe nicht vorliegen.

Werden alle Abweichungen von der Norm wie anatomische Besonderheiten, z.B. behinderte Nasenatmung infolge einer Septumdeviation oder einer Polyposis nasi, akute oder chronische Entzündungszeichen und proliferative Veränderungen als pathologisch gewertet, ergeben sich bei 80% der Patienten mit benignen und präcancerösen Leukoplakien der Mundhöhle und sogar bei 90% der Patienten mit enorale Carcinomen therapierelevante Zusatzbefunde im Nasen-Rachenraum (siehe Tab. 18).

Bei der Einzelanalyse finden sich besonders hohe Prozentsätze für chronische Entzündungen im Bereich des Rachens und der Nasen-Nebenhöhlen (siehe Tab. 19), wobei vor allem die 55,2% chronischer Entzündungen bei den Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien auffallen. Möglicherweise sind HNO-ärztliche Foci ein Realisationsfaktor für Schleimhautmanifestationen des Lichen ruber.

Tab. 19

Diagnose:	HNO-Befunde	
	chron. Tonsillitis chron. Sinusitis	behinderte Nasenatmung
benigne nosogene Leukoplakie	55,2 %	49 %
benigne noxigene Leukoplakie	47,9 %	52 %
präcanceröse Leukoplakie	42,9 %	54,8 %
Carcinom	54,5 %	54,5 %

Die um 50% schwankenden Werte bei benignen noxigenen Leukoplakien, präcancerösen Leukoplakien und oralen Carcinomen signalisieren ebenfalls, daß chronische Entzündungen und dementsprechende Irritationen der oralen Mucosa durch virale bzw. bakterielle Stoffwechselprodukte als unspezifische Wegbereiter in der Genese oraler Leukoplakien wirken können. Die ebenfalls in etwa 50% der Fälle nachweisbare Behinderung der Nasenatmung und der daraus resultierende Verlust von Anwärmung, Anfeuchtung und Reinigung der Atemluft sowie die mangelnde Belüftung der paranasalen Hohlraumssysteme belasten einmal direkt die Mundschleimhaut und bereiten andererseits chronischen Infektionen den Boden.

Eine exakte Untersuchung dieser Beobachtungen und ihre hier als Verdacht formulierte leukoplakigene Wirkung muß einer vergleichenden Betrachtung unter Einbeziehung Leukoplakie-freier Kontrollpersonen bzw. einer kontrollierten Therapie-Verlaufsstudie vorbehalten bleiben.

Den interessantesten Aspekt der HNO-ärztlichen Untersuchung von Patienten mit oralen Leukoplakien und Carcinomen beinhaltet ohne Zweifel die laryngoskopische Inspektion des Kehlkopfes einschließlich der histologischen Sicherung der Dignität aller im Larynx entdeckten leukoplakischen Läsionen, wird doch damit die Frage nach den simultanen Vorkommen von benignen Leukoplakien, präcancerösen Leukoplakien und Carcinomen in Mund, Rachen und Kehlkopf gestellt.

Tab. 20

Simultanes Vorkommen von oralen und laryngealen
LEUKOPLAKIEN bzw. CARZINOMEN

Oral	n	laryngeal	
		benigne	präcancerös
nosogene Leukoplakie	96	10	1
noxigene Leukoplakie	73	3	4
Präcanceröse Leukoplakie	42	1	3 präcanc. L. 1 Carcinom
Mundhöhlen Carcinom	22	1	2
Summe:	233	15	11

Orale Leukoplakie $\xrightarrow{11,2\%}$ Laryngeale Leukoplakie

Bei 10,6% der Patienten mit primär benignen oralen Leukoplakien finden sich simultan leukoplakische Läsionen des Larynx, und zwar zu 72,2% benigne und zu 27,8% präcanceröse bzw. carcinomatöse Kehlkopf-Leukoplakien.

Erstaunlich hoch mit 10,4% ist der Anteil der Patienten mit benignen oralen und laryngealen Leukoplakien in der Gruppe der benignen nosogenen Mundschleimhaut-Leukoplakien. In allen 10 Fällen handelt es sich um Patienten mit oralem Lichen mucosae.

Der Verdacht liegt nahe, daß es sich auch bei den Kehlkopfläsionen um Schleimhautmanifestationen des Lichen ruber handelt. Da die histologische Befundung des Biopsiematerials aus dem Kehlkopf von einem Mitarbeiter des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen durchgeführt wurde und nur die Frage der Dignität und nicht einer gegebenenfalls möglichen nosologischen Zuordnung bearbeitet wurde, muß eine endgültige Aussage dazu unterbleiben.

Eine gezielte Nachbefundung der Präparate durch einen versierten Dermato-Histologen könnte den Verdacht auf das Vorliegen einer bisher unbekannten Lokalisation des Lichen ruber erhärten.

Der Anteil der präcancerösen Kehlkopf-Läsionen ist bei den Patienten mit benignen noxigenen oralen Leukoplakien mit 5,5% gegenüber den 1% bei benignen nosogenen oralen Leukoplakien deutlich höher und übersteigt sogar den Prozentsatz des simultanen Vorkommens benigner Läsionen (4,1%).

Bei den Patienten mit präcancerösen oralen Leukoplakien liegen in knapp 12% der Fälle simultan Larynx-Leukoplakien vor, und zwar bei 2,5% benigne und bei 9,5% präcanceröse bzw. canceröse Läsionen.

Ähnlich hohe Prozentsätze finden sich bei den Patienten mit oralen Carcinomen: In 13,6% der Fälle simultan Kehlkopf-Leukoplakien, und zwar bei 4,5% benigne und bei 9,1% präcanceröse Befunde.

Zusammenfassend kann man feststellen:

Bei 26 von 233 untersuchten Patienten mit oralen Leukoplakien bzw. Carcinomen = 11,2% liegen simultan Larynx-Leukoplakien vor. Davon sind 57,7% benigne und 42,3% präcancerös bzw. cancerös.

Bezogen auf die Dignität des oralen Befundes finden sich bei benignen Leukoplakien der Mundschleimhaut simultan in 3% der Fälle präcanceröse Leukoplakien des Kehlkopf, bezogen auf primär benigne noxigene Leukoplakien sogar bei 5% der Patienten, bei präcancerösen Läsionen bzw. Carcinomen der Mundschleimhaut steigt der Prozentsatz (prä-)maligner Larynx-Befunde auf 10%.

Das erhöhte Risiko einer Zweiterkrankung bzw. das Vorkommen von Doppelbefunden im Bereich von Mund, Rachen und Kehlkopf ist damit eindeutig belegt. Die ermittelten Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer interdisziplinären Kooperation im Oropharynx. Unabhängig vom Schweregrad der oralen Erkrankung ist eine vollständige Inspektion der oberen Luft- und Speisewege erforderlich, wenn die Trefferquote in der Frühdiagnostik epithelialer Veränderungen im oberen Respirations- und Digestionstrakt verbessert werden soll.

4.6. Ätiologie - Univariante Häufigkeitsverteilungen von fakultativ leukoplakigenen Faktoren (statistischer Vergleich mit den Werten einer schleimhautgesunden Kontrollgruppe)

Wie bereits unter 3.4. beschrieben, steht für alle anamnestischen Parameter und für den mykologisch-kulturellen Nachweis einer oralen Candida-Besiedlung das Zahlenmaterial einer analog den Leukoplakie-Patienten untersuchten schleimhautgesunden Kontrollgruppe für statistische Vergleichszwecke zur Verfügung. Labormedizinische Untersuchungsergebnisse dagegen liegen für diese Gruppe nicht vor.

Die folgende Tabelle zählt alle überprüften Parameter auf, bei denen der statistische Vergleich der Werte der einzelnen Leukoplakie-Gruppen mit den Werten der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede erbringt (χ^2 -4 bzw. Mehrfeldertest, geschätztes relatives Risiko).

Univariat nicht signifikante Variable:

Tab. 21

- Anamnese Anämie
- Anamnese Magenkrankungen
- Anamnese Leberkrankungen
- Anamnese Gallenkrankungen
- Anamnese Fettstoffwechselstörungen
- Anamnese Diabetes mellitus
- Anamnese Hyperurikämie
- Berufliche Exposition gegenüber
 - chemische Dämpfe
 - Reizgase
- Wohnen im Industriegebiet
- Ess- und Trinkgewohnheiten
 - heiß / kalt
 - scharf
 - hastig
- Medikamentenanamnese
 - Antidiabetika
 - Antikoagulantien
 - Kortikosteroide
 - Herz - Kreislaufrmittel
 - Sedativa
 - Schmerzmittel
 - Laxantien
 - orale Kontrazeptiva
 - Antibiotika

Berufliche Exposition gegenüber Rauch und Staub
Koffeinguß

Bei der Variable "berufliche Exposition gegenüber Rauch und Staub" sind statistisch auffällig ($p \leq 0,05$) häufiger Patienten mit primär benignen noxigenen und nosogenen Leukoplakien sowie Patienten mit präcancerösen Leukoplakien betroffen, Carcinom-Patienten sogar statistisch signifikant häufiger ($p \leq 0,01$).

Allerdings provoziert die Zusammensetzung der Kontrollgruppe (Altersheimbewohner, Verwaltungsangestellte und Klinikangehörige) geradezu ein derartiges Ergebnis; die Tatsache, daß beim vorliegenden Material auch statistisch auffällig mehr Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien als Kontrollprobanden beruflich gegenüber Rauch und Staub exponiert sind, signalisiert geradezu, daß es sich, durch die Rahmenbedingungen verursacht, um ein falsch-positives Ergebnis handelt.

Überraschend und unerwartet ist auch, daß die Kontrollprobanden statistisch signifikant mehr koffeinhaltige Getränke als die Patientengruppe zu sich nehmen:

benigne nosogene Leukoplakien:	$p \leq 0,001$
benigne noxigene Leukoplakien:	$p \leq 0,01$
präcanceröse Leukoplakien:	$p \leq 0,01$
Mundhöhlen-Carcinome:	$p \leq 0,001$

Das hieße, daß dem Konsum koffeinhaltiger Getränke eine protektive Wirkung bezüglich der Entstehung oraler Leukoplakien zukäme.

Beide Aspekte, der möglicherweise belastende Effekt einer vermehrten Exposition gegenüber Rauch und Staub wie der möglicherweise schützende Charakter eines vermehrten Koffeinkonsums sollen zunächst als Ergebnis der Auswertung des vorliegenden Materials wiedergegeben werden ohne weiterreichende Interpretation. Eine sorgfältige Überprüfung künftighin, besonders wenn eine zahlenmäßig vergrößerte und personell bunter zusammengesetzte Kontrollgruppe zur Verfügung steht, sollte aber diese beiden neuen Aspekte nochmals aufgreifen und ihre Validität untersuchen.

Folgende labormedizinische Parameter wurden für die einzelnen Diagnosegruppen ausgewertet, der Anteil der Patienten mit pathologischen Werten ermittelt und im χ^2 -Mehrfeldertest geprüft, ob

sich die Angaben in den einzelnen Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Ein statistisch relevanterer Vergleich mit den Werten einer schleihautgesunden Kontrollgruppe ist hier ja nicht möglich, da entsprechende Daten noch nicht vorliegen.

Tab. 22

Univariat nicht signifikante Laborwerte:

(ohne Kontrollgruppe)

Erythrozyten
Hämoglobin
Serum- Eisen
SGPT
Gamma- GT
Alkalische Phosphatase
Gesamt- Eiweiß
Albumin
Eiweiß- Elektrophorese
Cholesterin
Triglyzeride
Harnsäure
Kreatinin
Blutzucker
BKS
Leukozyten
Urinstatus
Lues- Serologie (TPHA)

Statistisch auffällige Unterschiede ($p \leq 0,05$) ergeben sich für Erythrozyten, Hämoglobin und Serum-Eisen in dem Sinn, daß mit zunehmender Malignität des oralen Befundes der Anteil der Patienten mit erniedrigten Werten zunimmt.

Anämie und Eisenmangel müssen also weiterhin als fakultativ leukoplakigene Faktoren angesprochen werden, möglicherweise fördern sie auch die maligne Transformation primär benigner Leukoplakien. Eine statistisch relevante Auswertung unter Einbeziehung der Daten einer Kontrollgruppe wird hier weitere Aufschlüsse ermöglichen.

Die in der Literatur angegebene Bedeutung von Proteinmangel und Hypalbuminämie in der Genese oraler Leukoplakien und ihrer malignen Umwandlung kann beim vorliegenden Material nicht bestätigt werden.

Bei den 255 Patienten mit oralen Leukoplakien und Carcinomen findet sich bei 4 = 1,6% ein positiver TPHA, und zwar bei 2 Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien und jeweils 1 Patient mit benigner noxigener und präcanceröser Leukoplakie.

Die weitere serologische Diagnostik (IgM-FTA-Abs-Test) ergab in keinem einzigen Fall das Vorliegen eines floriden, behandlungsbedürftigen Befundes. Ob bei den 4 Patienten mit positivem TPHA ein Zusammenhang zwischen der durchgemachten venerologischen Erkrankung und dem Auftreten der leukoplakischen Läsionen besteht, wird durch den histologischen Befund zumindest nicht nahegelegt. Festzuhalten bleibt eine Koinzidenz von positiver Lues-Serologie und oraler Leukoplakie in 1,6% der Fälle.

Orale Leukoplakien bzw. Carcinome und Tabakkonsum:

In nahezu allen themabezogenen Arbeiten wird Tabakgenuß in all seinen Variationen als leukoplakigener Faktor angeschuldigt (8,13, 15,16,84,89,155,176,200,215,225,235).

Entsprechend den Tabakkonsumgewohnheiten in unserem Einzugsgebiet wurde nach Rauchen von Filterzigaretten, filterlosen Zigaretten, Zigarren und Pfeifen getrennt gefragt, Kauen und Schnupfen von Tabak als weitere Konsummöglichkeiten spielen praktisch keine Rolle bei unseren Patienten bzw. Probanden (2 Schnupfer).

Während in der Kontrollgruppe mit 49,6% Rauchern zu 50,4% Nicht-Rauchern ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis herrscht, ist der Anteil der Raucher in der Gruppe der primär benignen nosogenen Leukoplakien mit 43,4% sogar niedriger als in der Kontrollgruppe, steigt aber auf 59,0% bei Patienten mit präcancerösen Leukoplakien, auf 74,7% bei den Patienten mit primär benignen noxigenen Leukoplakien und schließlich 87,5% bei den Carcinom-Patienten.

Vergleicht man den Anteil der Raucher in den einzelnen Diagnosegruppen jeweils mit der Anzahl der Raucher in der Kontrollgruppe mittels χ^2 -Vierfeldertest, erweist sich der Unterschied bei den Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien und Mundhöhlen-Carcinomen als statistisch signifikant ($p \leq 0,001$ bzw. $p \leq 0,01$).

Bei der Aufschlüsselung in die einzelnen Formen des Tabakkonsums fällt auf, daß die Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien statistisch auffällig ($p \leq 0,05$) und die Patienten mit präcancerösen Leukoplakien und Carcinomen statistisch signifikant ($p \leq 0,01$) mehr filterlose Zigaretten rauchen als die Kontrollgruppe. Die Patienten-Gruppe mit benignen nosogenen Leukoplakien unterscheidet sich auch hierbei in ihrem Konsumverhalten nicht von der Kontrollgruppe.

Beim Konsum von Zigarren und Pfeifen sind die positiven Fallzahlen in den einzelnen Diagnosegruppen derzeit noch zu klein für eine statistisch relevante Auswertung.

Bei der Untersuchung, ob sich die Raucher in den einzelnen Diagnosegruppen von den Rauchern der Kontrollgruppe hinsichtlich der Rauchdauer statistisch signifikant unterscheiden, wurde zunächst für alle Raucher die Rauchdauer ermittelt, die ermittelten Rauchdauern aufsteigend geordnet, in 3 von der Fallzahl her gleich starke Gruppen eingeteilt, dann der Anteil der Raucher der einzelnen Diagnosegruppen bzw. der Kontrollgruppe in den 3 Gruppen ausgezählt und diese Zahlen mittels χ^2 -Mehrfeldertest auf statistische Signifikanz hin überprüft:

Die Raucher mit primär benignen nosogenen Leukoplakien rauchen nicht länger als die schleimhautgesunden Raucher; die Raucher mit primär benignen noxigenen Leukoplakien und präcancerösen Leukoplakien dagegen zeichnen sich durch eine statistisch signifikant längere

($p \leq 0,01$) und die Patienten mit oralen Carcinomen durch eine statistisch hoch signifikant längere ($p \leq 0,001$) Rauchdauer gegenüber den schleimhautgesunden Rauchern aus.

Darüber hinaus haben die Raucher mit benignen noxigenen Leukoplakien und die Raucher mit Mundhöhlen-Carcinomen statistisch signifikant ($p \leq 0,01$) früher, d.h. in jüngerem Lebensalter zu rauchen begonnen.

Um auch die Frage untersuchen zu können, ob die Gesamtmenge aller Tabakwaren, die ein Patient bzw. Proband im Laufe seines bisherigen Lebens geraucht hat, eine Rolle spielt, wurden zunächst sämtliche Arten des Tabakkonsums und ihre jeweilige Tagesmenge auf Filterzigaretteneinheiten umgerechnet und mit der Rauchdauer in Tagen multipliziert.

Der Umrechnung liegt folgendes Schema zugrunde:

- 1 Pfeife entspricht 5 Filterzigaretten
- 1 Zigarre entspricht 5 Filterzigaretten
- 1 filterlose Zigarette entspricht 2 Filterzigaretten (31)

Die statistische Auswertung mittels χ^2 -Mehrfeldertest, vorgenommen nach dem Muster der Auswertung der Rauchdauer, zeigt keinen statistisch faßbaren Unterschied zwischen den Patienten mit primär benignen nosogenen Leukoplakien und den Kontrollprobanden, statistisch auffällig höhere Gesamtrauchmengen bei den Patienten mit präcancerösen Leukoplakien ($p \leq 0,05$), statistisch signifikant höhere Gesamtrauchmengen bei den Patienten mit primär benignen noxigenen Leukoplakien ($p \leq 0,01$) und statistisch hochsignifikant höhere Gesamtrauchmengen bei den Patienten mit Mundhöhlen-Carcinomen ($p \leq 0,001$).

Während also beim Vergleich von Kontrollgruppe und Gruppe der Patienten mit primär benignen nosogenen Leukoplakien weder der Anteil der Raucher noch das Alter bei Rauchbeginn, die Rauchdauer und die Gesamtrauchmenge statistisch faßbare Unterschiede ergeben, trennen die genannten Parameter sowie zusätzlich das Rauchen von filterlosen Zigaretten eindrucksvoll und statistisch relevant, wenn auch auf verschiedenen Signifikanzniveaus, die Patienten mit primär benignen noxigenen Leukoplakien, präcancerösen Leukoplakien und enoralen Carcinomen von der schleimhautgesunden Kontrollgruppe.

Rauchen, im einzelnen früher Rauchbeginn, lange Rauchdauer, der Konsum filterloser Zigaretten und die Gesamtrauchmenge können also als ätiologisch bedeutsame Faktoren gesichert werden (siehe Abb. 20).

Orale Leukoplakien bzw. Carcinome und Alkoholkonsum:

Bei der Erfassung der Variable Alkoholkonsum weisen die Angaben der Patienten wie der Probanden einen hohen Grad von Unzuverlässigkeit auf. Der Fehler dürfte im wesentlichen in zu niedrigen Angaben bestehen.

Positive Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Leukoplakien und erhöhtem Alkoholkonsum sind aber durch diesen Fehler nicht belastet, da er sowohl in der Kontroll- wie in der Patienten-Gruppe zu Buche schlägt. Desweiteren kann sogar unter der Annahme einer Beschönigung der Angaben besonders bei Patienten mit hohem Alkoholkonsum, vorausgesetzt, daß der Anteil der Alkoholkonsumenten dort höher ist, realiter von noch größeren Unterschieden zwischen Patienten- und Kontroll-Gruppe ausgegangen werden.

Um die Alkoholmenge zu quantifizieren, findet folgende Umrechnung Verwendung (Mitteilung des Gerichtsmedizinischen Instituts der Universität Erlangen):

80 g Alkohol entsprechen: 2 l Bier (ca. 4 Vol%)

1 l Wein (ca. 10 Vol%)

13 Gläschen Schnaps (ca. 2 cl, 35 Vol%)

Bei der Rubrizierung der ermittelten Tagesalkoholmengen wird unterschieden zwischen:

1. kein Alkoholkonsum
2. bis 40 g Alkohol/die
3. 40-80 g Alkohol/die
4. über 80 g Alkohol/die

Der Prozentsatz der Patienten bzw. Probanden, der Alkoholkonsum in irgendeiner Form, ohne Berücksichtigung der Menge und der Frequenz, zugeht, liegt bei den Kontrollprobanden wie in der Patientengruppe bei ca. 75%, lediglich in der Gruppe der Carcinom-Patienten bei 96%. Aber auch hier ergibt sich im Vergleich mittels χ^2 -4-Feldertest kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tab. 23

Alkoholkonsum

Diagnose:	Alkohol ja:
benigne nosogene Leukoplakien:	69,7 %
benigne noxigene Leukoplakien:	76,0 %
präcanceröse Leukoplakien:	78,9 %
Carcinome:	96,0 %
Kontrollgruppe:	75,2 %

Rechnet man aber die Patienten bzw. Probanden, die Alkoholkonsum bis 40 g/die zugeben, zur Gruppe der "Nichttrinker" und vergleicht Anzahl Patienten bzw. Probanden bis 40 g Alkohol/die gegen Anzahl über 40 g Alkohol/die, ergeben sich folgende Prozentsätze:

Tab. 24

Alkohol- Tagesmenge

Diagnose:	bis 40 g Alk. /die	über 40 g Alk. /die
benigne nosogene Leukoplakien:	87,9 %	12,1 %
benigne noxigene Leukoplakien:	66,7 %	33,3 %
präcanceröse Leukoplakien:	65,8 %	34,2 %
Carcinome:	33,3 %	66,7 %
Kontrollgruppe:	83,9 %	16,1 %

Die statistische Auswertung mittels χ^2 -4-Feldertest ergibt keinen relevanten Unterschied zwischen Patienten mit benigner nosogener Leukoplakie und der Kontrollgruppe, statistisch signifikante Unterschiede ($p \leq 0,01$) zwischen Patienten mit benigner noxigener Leukoplakie bzw. präcanceröser Leukoplakie und der Kontrollgruppe und sogar ein statistisch hochsignifikantes Ergebnis bei den Carcinom-Patienten ($p \leq 0,001$).

Berechnet man anhand der Angaben der Patienten bzw. Probanden die Gesamtalkoholmenge, die im bisherigen Leben bis zum Untersuchungszeitpunkt getrunken wurde (Tagesalkoholmenge, Trinkfrequenz, Dauer dieses Konsumverhaltens), nimmt analog der Auswertung der Rauchdauer eine Klasseneinteilung vor und vergleicht die Anzahl der Patienten in den einzelnen Klassen für die jeweilige Diagnosegruppe mit der Anzahl der Probanden der Kontrollgruppe in den einzelnen Klassen mittels χ^2 -Mehrfeldertest, ergibt sich lediglich bei der Gruppe der Carcinom-Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied ($p \leq 0,001$).

Die Gesamtalkoholmenge scheint also eine geringere Rolle bei der Entstehung oraler Leukoplakien zu spielen als die Tagesalkoholmenge.

Ein weiterer interessanter Aspekt ergibt sich bei der Auswertung der Trinkgewohnheit. Wir verstehen im vorliegenden Fall darunter, wie oft ein Patient bzw. Proband die zugegebene Alkoholmenge zu sich nimmt, also täglich, nur am Wochenende, lediglich anlässlich von z.B. Familienfeiern, im Durchschnitt einmal vierteljährlich usw.. Die kleinste Einheit ist hier einmal vierteljährlich = 1; ein Patient mit täglichem Alkoholkonsum bekommt dann die Bewertungsziffer 90.

Beim Vergleich der Ergebnisse zwischen den einzelnen Patientengruppen und der Kontrollgruppe ergibt sich eine statistisch auffällig höhere Trinkfrequenz ($p \leq 0,05$) bei der Gruppe der präcancerösen Leukoplakien und eine statistisch hochsignifikant höhere Trinkfrequenz bei den Carcinom-Patienten ($p \leq 0,001$).

Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien trinken also, wenn sie Alkohol trinken, eine größere Menge als die Kontrollgruppe, Patienten mit präcancerösen Leukoplakien tun dies zusätzlich auffällig häufiger und Carcinom-Patienten trinken pro Tag signifikant

mehr, trinken signifikant häufiger und signifikant schon über einen längeren Zeitraum als die Kontrollgruppe. Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien unterscheiden sich dagegen hinsichtlich des Alkoholkonsums in keinem Punkt von der schleimhautgesunden Kontrollgruppe (siehe Abb. 20).

Eine getrennte Auswertung nach der Art des konsumierten Alkohols, also Bier, Wein oder hochprozentige Getränke, muß derzeit noch unterbleiben wegen der zu kleinen Fallzahlen bei präcancerösen Leukoplakien und besonders bei Mundhöhlen-Carcinomen.

Abb. 20

RELEVANTE RISIKOFAKTOREN
(χ^2 -Mehrfeldertest)

Risikofaktor	Nosogene L.	Noxigene L.	Präc. L.	Ca.
Rauchen ja / nein	--	$p \leq 0,001$	--	$p \leq 0,01$
Anzahl Filterzigaretten / Tag	--	$p \leq 0,05$	--	--
Anzahl Zig. ohne Filter / Tag	--	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$
Gesamtrauchmenge	--	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,001$
Rauchdauer	--	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,001$
Alter bei Rauchbeginn	--	$p \leq 0,01$	--	$p \leq 0,01$
Alkoholtagesmenge über 40 g	--	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,001$
Trinkfrequenz	--	--	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,001$
Gesamtalkoholmenge	--	--	--	$p \leq 0,001$

Haupttrisikofaktoren : Rauchdauer
Tagesalkoholmenge

"Geschätztes relatives Risiko":

Mit der unter 3.5. angegebenen Formel kann der Grad der Assoziation zwischen einem vermuteten Risikofaktor und dem Auftreten der verschiedenen Leukoplakieformen ermittelt werden.

Tab. 25

"Geschätztes relatives Risiko"				
Risikofaktor:	benigne nosogene Leukopl.	benigne noxigene Leukopl.	präcancer. Leukopl.	Mundhöhlen- Carcinom
Rauchdauer (über 312 Mon.)	1,05	1,0	3,0	2,07
Rauchen ja / nein	0,79	3,23	1,43	7,14
Alkohol über 40 g / die	0,61	2,11	3,4	19,1
Alkohol über 80 g / die	---	5,7	5,9	56,0
Psychopharmaka	1,33	0,76	2,7	0,99
koffeinhaltige Getränke	0,40	0,43	0,27	0,21
Exposition gegenüber Rauch und Staub	2,91	2,94	3,91	4,89
Wohnen im Industriegebiet	1,73	1,13	1,84	3,77
Anamnese Anämie	1,28	0,54	1,20	0,58
Anamnese Magen- erkrankungen	0,76	1,43	1,08	0,53
Anamnese Darm- erkrankungen	1,39	1,32	1,08	0,25
Leber- und Galle- erkrankungen	1,27	0,57	1,22	1,08
Anamnese Diabetes mellitus	1,28	0,63	1,14	---
Anamnese Hyper- urikämie	1,48	1,15	0,73	0,70
Anamnese Hyper- lipidämie	1,17	0,29	0,99	0,43
Eßgewohnheit heiß	1,05	1,01	0,95	0,78
Eßgewohnheit scharf	1,02	0,99	0,38	1,07

Werte unter 2,0 signalisieren, daß kein sicher über den Zufallsbereich hinausreichender Zusammenhang zwischen dem vermuteten Risikofaktor und dem Auftreten der Erkrankung besteht (219).

Im wesentlichen werden durch diesen Auswertungsmodus die Ergebnisse der Untersuchungen mit dem χ^2 - bzw. Mehrfeldertest bestätigt. Einen weiteren, inhaltlich diese Ergebnisse vertiefenden und nuancierenden Aspekt bringen allerdings die Ergebnisse bei den Risikofaktoren Rauchen und Alkoholtagesmenge über 40 g bzw. über 80 g.

Tab. 26

Grad der Assoziation zwischen Risikofaktoren und
oralen Leukoplakien bzw. Carzinomen

" geschätztes relatives Risiko "

$$r = \frac{n_{00} \times n_{11}}{n_{01} \times n_{10}}$$

Risikofaktor	Nosogene L.	Noxigene L.	Präc. L.	Ca.
Rauchen ja / nein	0, 8	3, 2	1, 4	7, 1
Rauchdauer	1, 0	1, 0	3, 0	2, 1
Alkoholtagesmenge > 40 g	0, 6	3, 1	3, 4	19, 1
Alkoholtagesmenge > 80 g	--	5, 7	5, 9	56, 0

n_{00} = Anzahl Gesunde, Risikofaktor nicht vorhanden

n_{01} = Anzahl Patienten, " " "

n_{10} = Anzahl Gesunde, Risikofaktor vorhanden

n_{11} = Anzahl Patienten, " "

Die Werte belegen zunächst noch einmal, daß zwischen dem Auftreten einer benignen nosogenen Leukoplakie und den genannten Risikofaktoren kein Zusammenhang besteht.

Demgegenüber zeigen die Ergebnisse, daß das Risiko, eine benigne noxigene Leukoplakie zu bekommen, für den Raucher 3mal so hoch ist wie für den Nicht-Raucher. Ebenso groß ist das erhöhte Risiko bei einer Alkoholtagesmenge von 40 g Alkohol, bei einer Alkoholtagesmenge von über 80 g steigt es auf das knapp 6fache. Ähnliche Zahlenwerte ergeben sich beim Alkoholkonsum für das Risiko der präcancerösen Leukoplakien. Die offensichtlich zu einfache Fragestellung Rauchen ja/nein führt mit der angegebenen Methode bei der Gruppe der präcancerösen Leukoplakien zu keinem faßbaren Ergebnis.

Dagegen ist der Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren und dem Auftreten von enoralen Carcinomen noch ausgeprägter. Das Risiko, ein Mundhöhlen-Carcinom zu bekommen, ist für den Raucher 7mal höher als für den Nicht-Raucher, für ein Individuum, das über 40 g Alkohol am Tag zu sich nimmt, 19mal höher als für den, der weniger trinkt und schließlich 56mal so groß für denjenigen, der über 80 g Alkohol pro Tag konsumiert.

Damit kann allerdings nicht die Wahrscheinlichkeit angegeben werden, mit der ein Patient, der über 80gAlkohol am Tag trinkt, ein Mundhöhlen-Carcinom bekommt oder hat. Das Ereignis Mundhöhlen-Carcinom ist wesentlich seltener als das Ereignis "über 80 g Alkohol/die", über das Verhältnis der beiden zueinander ist mit dieser Methode keine Aussage möglich.

Während das Risiko sowohl für den Raucher wie für den Alkohol-Konsumenten, eine benigne noxigene Leukoplakie zu bekommen, gegenüber den Nicht-Rauchern und den Nicht-Trinkern jeweils um den Faktor 3, bei Alkoholkonsum über 80 g/die um den Faktor 6 steigt, scheint bei der Carcinom-Entstehung dem Alkohol gegenüber dem Rauchen eine wesentlich größere Bedeutung zuzukommen, wie das Zahlenverhältnis 7:19 bzw. 56! belegt.

Zu dem Faktor 56 muß einschränkend erwähnt werden, daß bei der Kontrollgruppe lediglich 1 Proband Alkoholkonsum über 80 g/die zugab, also ein Verhältnis von 136:1 in die Rechnung eingeht.

Eine Überprüfung des "geschätzten relativen Risikos" für das enorale Carcinom bei Alkoholkonsum über 80 g/die ist also dringend geboten, sobald eine größere Kontrollgruppe zur Verfügung steht.

4.7. Multivariate Risikoanalyse nach Cornfield

Die Risikoanalyse Cornfields versucht als diskriminanzanalytisches Verfahren aufgrund vorliegender Merkmalsvektoren eine Trennung zwischen einer Patientengruppe und einer Gruppe Nicht-Kranker vorzunehmen. Es finden diejenigen eindimensionalen Variablen als Merkmalsvektoren Verwendung, die bei univariater Auswertung eine zumindest statistisch auffällige Diskrepanz zwischen Patienten- und Kontrollgruppe zeigen. Im vorliegenden Fall handelt es sich um:

1. Gesamtmenge Filterzigaretten
2. Gesamtmenge filterlose Zigaretten
3. Rauchdauer
4. Gesamtalkoholmenge
5. Tagesalkoholmenge
6. Alter

Obwohl den einzelnen Variablen jeweils eine verschieden starke Trennfunktion beim Vergleich der einzelnen Diagnosegruppen mit der Kontrollgruppe zukommt, werden dennoch in allen folgenden Analysen jeweils dieselben Variablen herangezogen, um die einzelnen Analysen vergleichbar zu machen. Die verschieden starke Trennfunktion der einzelnen Variablen geht im übrigen durch einen Gewichtungskoeffizienten, der bei jeder Analyse für jede Variable aus den vorhandenen Daten ermittelt wird, in das Cornfield'sche Modell ein (siehe Tab. 27).

Das Prinzip dieser linearen Diskriminanzanalyse besteht nun darin, an einer Stichprobe von 2 Gruppen, für die pro Einzelfall - Patient oder Kontrollperson - ein Merkmalsvektor = Summationsvektor der verwendeten gewichteten Variablen ermittelt ist und die durch ein Außenkriterium - hier Erkrankung bzw. Nicht-Erkrankung - unterschieden sind, eine Trennfunktion zu bestimmen. Mit Hilfe dieser Trennfunktion soll in einem zukünftigen Fall, in dem nur der Merkmalsvektor, nicht aber das Außenkriterium gegeben ist, eine diagnostische Gruppenzuordnung ermöglicht werden.

Als Maß für die Trennbarkeit findet ein Reklassifizierungsverfahren Verwendung, das die in der Stichprobe vorkommenden Fälle mit Hilfe der ermittelten Trennfunktion, ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit, der Gruppe zuordnet, der sie den Merkmalsvektoren entsprechend wahrscheinlich entstammen.

Die Reklassifikationsrate gibt den Prozentsatz der richtig zugeordneten Fälle wider, wobei natürlich die in der Stichprobe vorliegende Ausgangswahrscheinlichkeit, der Erkrankungsgruppe anzugehören, Berücksichtigung findet ($p = \frac{N_2}{N_1 + N_2}$).

Zum anderen soll der Voraussagegehalt verdeutlicht werden durch den Prozentsatz Erkrankter, deren ermitteltes Krankheitsrisiko ebenso groß ist wie das Krankheitsrisiko der 5% am meisten gefährdeten Gesunden.

Durchgeführt wurden Risikoanalysen, jeweils im Verhältnis zu einer Kontrollgruppe, für die Krankheitsgruppen benigne nosogene Leukoplakie, benigne noxigene Leukoplakie, präcanceröse Leukoplakie und Mundhöhlen-Carcinom.

Tab. 27

Gewichtungskoeffizienten

Trennvariable:	benigne noxigene Leukoplakie	präcancer. Leukoplakie	Mundhöhlen- Carcinom
Gesamtmenge Filter- zigaretten	1,19	- 0,61	- 0,02
Gesamtmenge filter- lose Zigaretten	1,39	1,68	0,42
Rauchdauer	2,16	1,37	0,89
Gesamt Alkoholmenge	- 2,03	- 0,57	0,45
Tagesalkoholmenge	2,15	3,26	2,76
Alter	- 3,84	1,53	- 0,25

Die Ergebnisse der Risikoanalyse für die Gruppe der primär benignen nosogenen Leukoplakien erscheinen in der Tab. 28 nicht, da weder bei univariater Auswertung der Variablen noch bei simultaner Einbeziehung aller Variablen ein signifikanter Unterschied zwischen dieser Patientengruppe und der Kontrollgruppe ermittelt werden kann. Die Reklassifizierungsrate liegt dementsprechend bei 56,8% und damit noch völlig im Bereich der Ratewahrscheinlichkeit bei willkürlicher Zuordnung.

Tab. 28

Multivariate Risikoanalyse nach Cornfield:

	benigne noxigene Leukoplakie	präcancer. Leukoplakie	Mundhöhlen- Carcinom
Anzahl der Fälle	76	39	25
Reklassifikationsrate	67,6	79,6	89,5
Prozentsatz Erkrankter, deren Krankheitsrisiko dem der 5% am meisten gefährdeten Gesunden entspricht.	13,7	26,6	53,2

Demgegenüber liegt die Reklassifikationsrate bei den benignen noxigenen Leukoplakien bei 67,6%, steigt auf 79,6% bei den präcancerösen Leukoplakien und schließlich auf 89,5% bei den Patienten mit enoralen Carcinomen. Das heißt, bei Unkenntnis der Diagnose können in einer Gruppe von schleimhautgesunden Kontrollpersonen und Patienten mit Mundhöhlen-Carcinomen 89,5% richtig zugeordnet werden, wenn ihr Konsumverhalten bezüglich Zigaretten und Alkohol bekannt ist. Bei Patienten mit präcancerösen Leukoplakien und benignen noxigenen Leukoplakien liegt der Prozentsatz bei 79,6% bzw. 67,6%.

Der ätiologische Einfluß dieser beiden Faktoren auf die Genese der genannten Schleimhautläsionen, insbesondere auf die Entstehung oraler Carcinome, wird damit eindrucksvoll belegt.

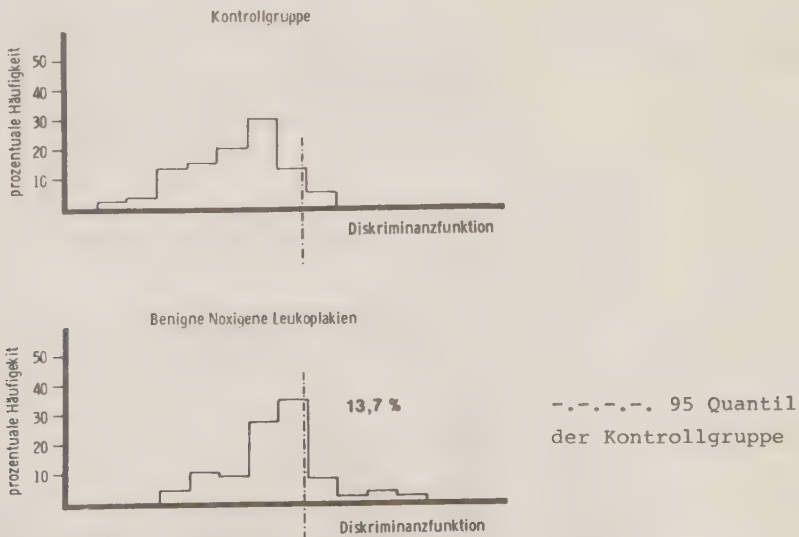
Das Cornfield'sche Modell ermittelt für jeden Patienten bzw. Probanden anhand der ausgewählten Variablen das jeweilige Risiko, an der in Rede stehenden Erkrankung zu leiden.

Auf den folgenden graphischen Darstellungen ist in der Abszisse die Diskriminanzfunktion der genannten Variablen und in der Ordinate die Anzahl der Kontrollpersonen bzw. der Patienten mit dem entsprechenden Krankheitsrisiko aufgetragen.

Während von den Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien 13,7% im Risikobereich der 5% am meisten gefährdeten Gesunden liegen, sind es bei den Patienten mit präcancerösen Leukoplakien schon 26,6% und bei den Patienten mit enoralen Carcinomen 53,2%.

Damit kann vielleicht noch überzeugender gezeigt werden, wie erheblich durch Zigarettenrauchen, Rauchdauer und Alkoholkonsum, besonders durch hohe Tagesalkoholmengen, das Risiko steigt, an Leukoplakien und Carcinomen der Mundschleimhaut zu erkranken.

Abb. 21

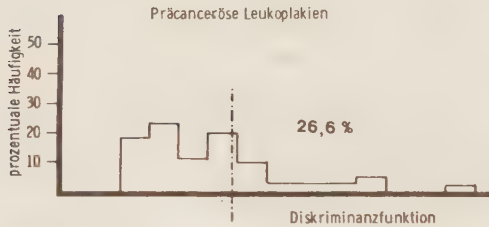
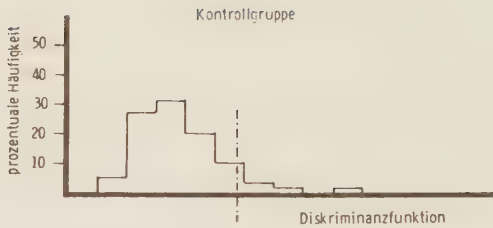


Univariat signifikante
Trennvariable

Anzahl Filterzigaretten/die
Anzahl Zigaretten
ohne Filter/die
Rauchdauer

Gesamtalkoholmenge
Tagesalkoholmenge
Alter

Abb. 22



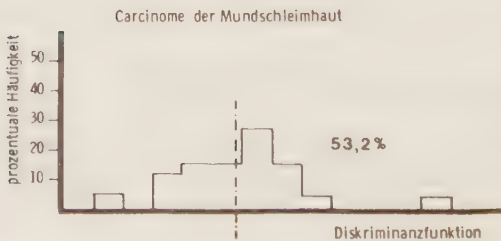
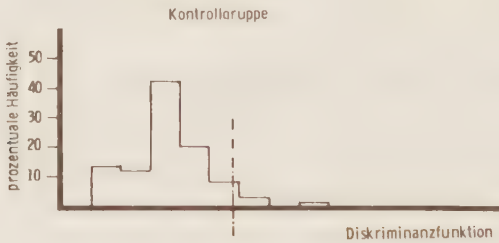
--- 95 Quantil
der Kontrollgruppe

Univariat signifikante
Trennvariable

Anzahl Filterzigaretten/die
Anzahl Zigaretten
ohne Filter/die
Rauchdauer

Gesamtalkoholmenge
Tagesalkoholmenge
Alter

Abb. 23



--- 95 Quantil
der Kontrollgruppe

Univariat signifikante
Trennvariable

Anzahl Filterzigaretten/die
Anzahl Zigaretten
ohne Filter/die
Rauchdauer

Gesamtalkoholmenge
Tagesalkoholmenge
Alter

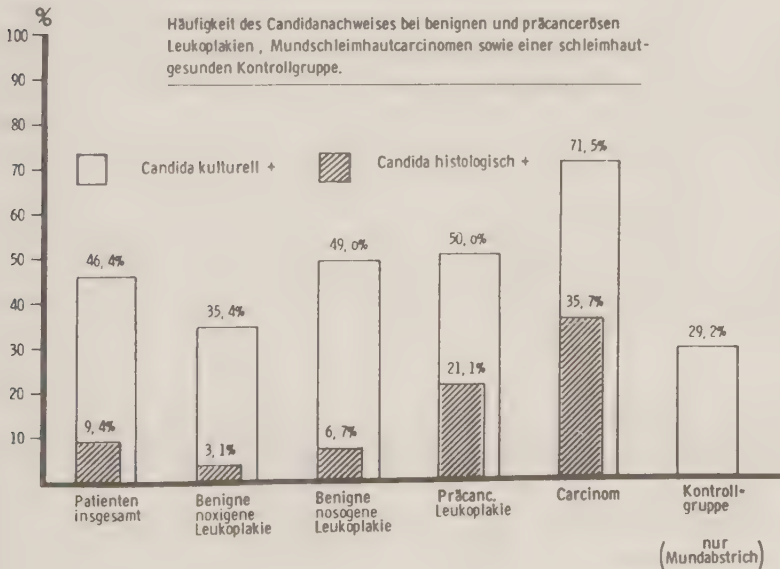
4.8. Orale Candidabesiedlung bei Leukoplakien und Carcinomen der Mundhöhle

Zum Nachweis einer oralen Candida-Besiedlung fanden zwei Methoden Verwendung:

1. Die mykologisch-kulturelle Untersuchung eines Mundschleimhaut-Abstriches: Die Impfung von Kulturplatten (Kimmig-Agar und anschließend Reis-Agar) und nachfolgende mikroskopische Differenzierung der Kulturen.
2. Die histologische Untersuchung der Gewebsbiopsien aus Leukoplakien bzw. der Operationsblöcke bei Carcinom-Patienten; zur Darstellung von Pilzelementen Färbung der Präparate mit PAS.

Während bei den schleimhautgesunden Kontrollprobanden nur die erst-erwähnte Nachweismethode zur Anwendung kam, wurden bei den meisten Patienten mit oralen Leukoplakien und Carcinomen beide Verfahren angewendet.

Abb. 24



Die Häufigkeit des Nachweises oraler Pilzbesiedlung liegt mit 46,4% in der Patientengruppe mit 17% höher als in der schleimhautgesunden Kontrollgruppe mit 29,2%. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p \leq 0,01$).

Die bei knapp 30% der Kontrollgruppe gefundene Pilzbesiedlung der Mundhöhle entspricht in etwa den Literaturangaben, allerdings ist der Vergleich belastet durch die Tatsache, daß es sich in den meisten Studien um klinische Patienten handelt (15,38,167,170,232). Lediglich in einer dänischen Arbeit (93) wurde die Häufigkeit oraler Pilzbesiedlungen an gesunden Probanden ermittelt; der Wert liegt dort, allerdings bei einer kleinen Stichprobe, bei 47%.

Auffällig sind die deutlichen Unterschiede in der Häufigkeit des Pilznachweises zwischen den einzelnen Patientengruppen. Der Unterschied zur Kontrollgruppe ist lediglich bei der Gruppe der benignen noxigenen Leukoplakien statistisch nicht signifikant; in dieser Patientengruppe konnten Pilze nur in 35,4% der Fälle nachgewiesen werden. Bei Patienten mit präcancerösen Leukoplakien steigt der Prozentsatz bereits auf 50%, bei den Carcinom-Patienten sogar auf 71,5%.

Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien nehmen mit 49,0% eine Mittelstellung ein, die unter Umständen dadurch eine Erklärung findet, daß viele dieser Patienten schon relativ lange an Schleimhautmanifestationen meist des Lichen ruber leiden und der mykologischen Untersuchung sehr oft eine topische Steroidmedikation vorausgegangen ist.

Setzt man die mykologischen Befunde zu den Diagnosegruppen in Beziehung, zeigt sich eine deutliche, jeweils statistisch signifikante Zunahme der oralen Pilzbesiedlung mit zunehmender Malignität des Schleimhautbefundes ($p \leq 0,01$).

Tab. 29

Mykologisch - kulturelle Differenzierung der Mundabstriche

	n	relative Häufigkeit in %
positive Pilzkulturen	123	100
Candida albicans	93	75,6
Candida species	18	14,6
Torulopsis species	9	7,3
Nicht-Hefen	3	2,5

In der mykologisch-kulturellen Differenzierung der Mundabstriche überwiegt mit weitem Abstand der Nachweis von *Candida albicans* (75,6%) vor anderen *Candida*-Species (14,6%) und *Torulopsis*-Species (7,3%). Nicht-Hefen spielen eine untergeordnete Rolle (2,5%).

Die erwartete Dominanz von *Candida albicans* wird nach diesen Ergebnissen auch für orale Leukoplakien und Carcinome bestätigt.

Die gruppenspezifischen Unterschiede in der Häufigkeit der oralen Pilzbesiedlung werden noch deutlicher, wenn lediglich der histologische Nachweis Berücksichtigung findet. Die Häufigkeit positiver Befunde bleibt hier deutlich hinter den Zahlen des mykologisch-kulturellen Pilznachweises zurück (siehe Abb. 24). Pilzelemente sind nur dann im histologischen Schnitt nachweisbar, wenn sie in die oberen Epithelschichten eingedrungen sind, während in der Kultur auch die Pilzflora des Speichelfilms erfaßt wird.

In der Gesamt-Patientengruppe werden histologisch in 9,4% der Fälle Pilzelemente gefunden; der Nachweis gelingt bei den benignen noxigenen Leukoplakien in 3,1%, bei den benignen nosogenen Leukoplakien in 6,7%, steigt bei den präcancerösen Leukoplakien auf 21% und bei den Carcinomen schließlich auf 36%.

Seit den Untersuchungen von LEHNER und CAWSON (37,38,111) liegen vermehrt Angaben über den histologischen Pilznachweis bei oralen Leukoplakien und Carcinomen vor. Die angegebenen Häufigkeiten schwanken zwischen 6,8% und 31% bei benignen Leukoplakien (15,34,37,47,167,170).

Bei präcancerösen Leukoplakien liegen die Prozentsätze deutlich höher mit Werten zwischen 60% und 100% (15,21,37,93,159,167,170), wobei einige Autoren über ein deutliches Ansteigen der Häufigkeit des histologischen Pilznachweises mit zunehmendem Dysplasiegrad der präcancerösen Leukoplakie berichten (34,91).

Demgegenüber fanden die meisten Autoren bei enoralen Carcinomen lediglich in Einzelfällen eine histologisch nachweisbare Pilzbesiedlung (34,37,48,55,229), während bei unseren Untersuchungen diese Patientengruppe die höchste Nachweisrate sowohl bei der histologischen wie bei der mykologisch-kulturellen Methode aufweist.

Obwohl also mit steigender Malignität des Schleimhautbefundes die Nachweisrate einer oralen Pilzinfektion statistisch signifikant zunimmt, und obwohl Einzelbeobachtungen von Carcinom-Entstehung auf chronischer Candida-Leukoplakie vorliegen (48,55,206,229), halten wir dennoch die orale Candida-Besiedlung weniger für einen ätiologisch bedeutsamen Faktor als vielmehr für einen sehr empfindlichen biologischen Indikator der nachlassenden Abwehrleistung des zellulären Immunsystems, wobei das Ausmaß der oralen Candidose von klinischer Latenz bis manifester Stomatitis dem Grad des Defektes im zellulären Immunsystem entsprechen könnte (133). Dasselbe Faktorenbündel bereitet sowohl der Kanzerisierung wie der oralen Pilzbesiedlung den Boden, die somit prognostisch als Signum mali ominis zu werten ist.

Daß allerdings eine Candida-bedingte chronische Entzündung mit ihrer ständigen Irritation des Epithels nicht nur eine hyperplastische Leukoplakie, sondern auch eine maligne Transformation initiieren kann, soll nicht in Abrede gestellt werden. Den in den vorausgegangenen Abschnitten nachgewiesenen Risikofaktoren dürfte aber eine weit größere Rolle in der Carcinogenese zukommen, da sie neben der Epithelschädigung zunehmend auch das Immunsystem schwächen (111).

5. Diskussion

5.1. Häufigkeit der einzelnen Leukoplakie-Typen:

Zur Klassifikation oraler Leukoplakien dienten bisher die rein an morphologischen Kriterien orientierten Modelle von BANOCZY bzw. PINDBORG, wonach drei bzw. zwei Typen unterschieden werden:

BANOCZY (14,15,17,27,30): Leukoplakia simplex
Leukoplakia verrucosa
Leukoplakia erosiva

PINDBORG et al. (152,157,171): homogene Leukoplakie
gesprenkelte Leukoplakie

Bei beiden Autoren finden sog. "Leukoplakien im weiteren Sinne" (siehe unter 1.2.) keine Berücksichtigung. Unserer Arbeit liegt die von HORNSTEIN als Ergänzung der WHO-Definition gedachte und folgerichtig synoptisch von ätiologischen und prognostischen Kriterien bestimmte Einteilung in primär benigne und präcanceröse Leukoplakien zugrunde, wobei unter benignen Leukoplakien sowohl die noxigenen Leukoplakien der WHO-Definition wie die nosogenen Leukoplakien, also weiße Schleimhautläsionen als Manifestation einer definierten dermatologischen Erkrankung, subsummiert werden (89,90).

Häufigkeitsvergleiche mit Arbeiten, denen eine andere Leukoplakie-Definition zugrunde liegt, sind also nur bedingt möglich.

Während BRÜNING (31) am ambulanten Patientengut der Kieferklinik der Universität Erlangen unter den primär benignen Leukoplakien einen Anteil der nosogenen Leukoplakien von knapp 24% fand, sind es beim vorliegenden Patientengut 56%, also gut doppelt soviel. Obwohl beide Untersuchungen auf einer identischen Definition der Leukoplakie beruhen, die klinische und histologische Diagnostik in beiden Studien von Dermatologen durchgeführt wurde und das Einzugsgebiet identisch ist, überwiegen beim Patientengut der Zahnklinik bei den primär benignen Leukoplakien die noxigenen mit 76%, dagegen beim Patientengut der Dermatologischen Klinik mit 56% die nosogenen Leukoplakien.

Beim Vergleich verschiedener Studien muß also in jedem Fall berücksichtigt werden, daß die die Untersuchung durchführende Fachrichtung der Medizin die Auswahl der Patienten bestimmt und damit das Ergebnis beeinflusst.

Übereinstimmend ist in beiden Studien der Lichen ruber mit über 90% die mit Abstand häufigste dermatologische Erkrankung, die einer nosogenen Leukoplakie zugrunde liegt.

Während BANOCZY und SUGAR 1972 noch bei 2,5% ihrer Patienten ein Zusammentreffen von Lues und Leukoplakie nachweisen konnten (15), fanden wir keinen einzigen Fall von behandlungsbedürftiger Lues unter unseren Leukoplakie-Patienten.

Das simultane Vorkommen von noxigenen und nosogenen Leukoplakien der Mundschleimhaut fanden wir bei 2,8% unserer Patienten. Damit werden die Ergebnisse von BRÜNING (31) mit 3,2% und HOLLÄNDER (85) mit 3,9% bestätigt.

Die Angaben über die Inzidenzrate einer malignen Entartung oraler Leukoplakien schwanken in der Literatur zwischen 1,4% (SKACH et al., 1960) (204) und 26% BURCKHARDT u. SEIFERT (34), jenachdem ab welchem Grad epithelialer Dysplasie von Präcancerose gesprochen wird und welche sozio-ethnologischen Bedingungen den oralen Leukoplakien zugrunde liegen:

MEHTA et al. (126,127,128,129) fanden an einem indischen Kollektiv eine epitheliale Dysplasie in 10,7%, PINDBORG et al. (160,171,173) bei dänischen Leukoplakie-Patienten in 15,4%, WALDRON u. SHAFER (227) in 12,2% eine leichte bis mittlere Dysplasie und in 7,6% eine schwere Dysplasie, zusammen also in fast 20% der Fälle Zeichen einer malignen Transformation. Die höchsten Werte geben BURCKHARDT u. SEIFERT (34) aus dem Pathologischen Institut Hamburg an: sie fanden bei 625 oralen Leukoplakien in 17% mittelgradige Dysplasien, in 6% hochgradige Dysplasien und in 3% ein sog. Carcinoma in situ. In diesem Kontext kann der von uns gefundene Anteil von 18,8% präcancerösen Leukoplakien nicht mehr überraschen, zumal sich der Prozentsatz erheblich verringert, wenn man die Fälle mit fokaler epithelialer Dysplasie, also relativ diskreten histologischen Veränderungen, abzieht. Es bleiben 10 Fälle mit mittel- bis hochgradiger Dysplasie =

9 von 125 mit noxigener Leukoplakie: 7,2%

1 von 108 mit nosogener Leukoplakie: 0,9%

Damit wird zugleich das erheblich höhere Risiko einer malignen Transformation bei den noxigenen Leukoplakien dokumentiert, obgleich mittlerweile unbestritten ist, daß auch auf dem Boden eines oralen Lichen ruber ein Carcinom entstehen kann (4,20,33,35,64,70,80,92,101,106,107,109,117,161,166,181,201,215).

Weitere Aufschlüsse über die prognostische Relevanz der jetzt erhobenen Befunde werden die Ergebnisse der Langzeitüberwachung unserer Patienten ermöglichen.

25 = 9,8% der 255 in die Studie aufgenommenen Patienten hatten zum Untersuchungszeitpunkt bereits ein Mundhöhlen-Carcinom. Da zumeist nicht zweifelsfrei zu klären war, ob eine Leukoplakie dem Carcinom vorausgegangen war, kann hier auf die Frage der Inzidenzrate von Carcinom-Entstehung auf dem Boden einer Leukoplakie im Gegensatz zur Carcinom-Entstehung auf "unveränderter" Schleimhaut nicht eingegangen werden. Auch bei dieser Fragestellung müssen die Ergebnisse der langfristigen Kontrolluntersuchungen abgewartet werden. In einer indischen Feldstudie(199) konnte gezeigt werden, daß die Inzidenzrate von Carcinom-Entstehung auf leukoplakischer Mundschleimhaut mit 0,63%/Jahr fast 6mal höher ist als die Inzidenz von Carcinomen auf "unveränderter" Schleimhaut.

Darüber hinaus wird der Zusammenhang zwischen oraler Leukoplakie und oralem Carcinom eindeutig belegt durch die Untersuchungen von BURCKHARDT u. SEIFERT (34), die ein Ansteigen des Prozentsatzes von synchroner oder metachroner Carcinom-Entstehung in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad der gefundenen oralen Leukoplakien von 6% bei benignen Leukoplakien bis 40% beim Carcinoma in situ nachweisen konnten.

5.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

In älteren Arbeiten wird meist ein Verhältnis Männer : Frauen von 4:1 angegeben (6,7,65,129,176,207,220); in den letzten Jahren aber nimmt der Anteil der Frauen kontinuierlich zu. 1972 fanden BANOCZY und SUGAR eine Geschlechtsverteilung von 68,4% Männern : 31,6% Frauen (15), 1975 WALDRON u. SHAFER von 54,2% Männern : 45,8% Frauen (227). Unsere Verteilung mit 53% Männern : 47% Frauen setzt diesen Trend fort. Die zunehmende Bereitschaft der Frauen, bisher bevorzugt von Männern geübte Konsumgewohnheiten bei Nikotin und Alkohol zu übernehmen, dürfte hierbei eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen; beiden Konsumgiften kommt ja, wie unter 4.6. u. 4.7. gezeigt, eine große ätiologische Bedeutung zu.

Wie die Geschlechtsverteilung in den einzelnen Diagnosegruppen belegt, überwiegen bei den nosogenen Leukoplakien die Frauen mit 58,6%. Die Beobachtung, daß der isolierte Lichen ruber mucosae im Gegensatz zum Lichen ruber integumentalis das weibliche Geschlecht bevorzugt (4,85,101,138,142,192,201), kann somit auch durch unser Zahlenmaterial belegt werden. Die Leukoplakie-Definition unter Einbeziehung der nosogenen Leukoplakien trägt also ebenfalls zum hohen Anteil weiblicher Leukoplakie-Patienten bei.

Die oft sehr stark von anderweitig ermittelten Geschlechtsverteilungen abweichenden Ergebnisse von MEHTA, PINDBORG, GUPTA, DAFTARY et al. in einzelnen indischen Unionsstaaten (125,126,130, 154,155) mit z.B. fast 100% Männern unter den Leukoplakie-Patienten in Bihar finden ihre Erklärung in besonderen Konsumgewohnheiten wie "reverse smoking", die dort traditionell und oft religiös motiviert geschlechtsspezifisch üblich sind (126).

Während man bisher davon ausgehen konnte, daß nur ausnahmsweise präcanceröse Leukoplakien oder Mundhöhlen-Carcinome vor dem 40. Lebensjahr auftreten (15,17,39,52,116,136,152,157,171,194,198,200, 204,216,224,226,227,237), sind 8,3% unserer Patienten mit präcancerösen Leukoplakien und 12% der Carcinom-Patienten jünger als 40 Jahre. Der Altersgipfel für präcanceröse Leukoplakien liegt zwar in der 7. Dekade, aber gerade bei Männern finden sich bereits ab dem 40. Lebensjahr annähernd gleich hohe Prozentsätze. Während über 50% unserer Patienten mit präcancerösen Leukoplakien älter als 60 Jahre sind und damit die Literaturangaben bestätigt werden können (15,17,136,172,198,200,215,217,224,226), sind davon abweichend 75% unserer Carcinom-Patienten jünger als 60 Jahre.

Die Kumulation chronisch einwirkender Noxen (89,90) und parallel dazu eine im Alter nachlassende Immunabwehr (111) als pathogenetische Prinzipien der Carcinogenese erreichen offensichtlich bei entsprechendem Fehlverhalten der Patienten auch schon in mittleren Lebensjahren den kritischen Punkt. Die psychosoziale Struktur dieser Patienten führt sie zudem erst bei massiven Befunden zum Arzt, so daß die präcancerösen Initialstadien unentdeckt bleiben.

5.3. Enorale Prädisloktionsstellen

Über 50% aller von uns beobachteten Leukoplakien waren im Bereich der Wangenschleimhaut lokalisiert. Vor allem die primär benignen Leukoplakien und hier besonders die nosogenen Leukoplakien bevorzugten diese Lokalisation. Mit zunehmender Malignität der Befunde verschiebt sich der Lokalisations-Schwerpunkt in die unteren Partien der Mundhöhle: Die präcancerösen Leukoplakien finden sich zu 25% im Bereich der Zunge und zu 10% im Bereich des Mundbodens, die en-oralen Carcinome zu 25% am Mundboden und zu 30% an der Zunge. Diese Ergebnisse stimmen mit den Aussagen der meisten Autoren überein, wonach orale Leukoplakien innerhalb der Mundhöhle die Wangenschleimhaut, den Zungenrand, den Mundboden und den zahnlosen Alveolarkamm bevorzugen. Wesentlich seltener sind Gaumen und Retromolarregion befallen (15,17,18,21,39,87,102,145,150,152,157,169,171,194,227).

Bei nach Dignität der Leukoplakien getrennter Betrachtung kamen BANOCZY (15,17) und später MEHTA et al. (128) zu dem Ergebnis, daß retrokommisural, buccal und labial lokalisierte Leukoplakien zumeist eine günstige Prognose haben. RENSTRUP u. ROED-PETERSEN aus der Arbeitsgruppe PINDBORG (169) bestätigen diese Beobachtung und weisen weiter darauf hin, daß präcanceröse Leukoplakien und Carcinome etwa 3mal häufiger in der unteren Hälfte der Mundhöhle lokalisiert sind als in den oberen Partien des Cavum oris. Demgegenüber fanden REDDY et al. (164) an einer indischen Population 45% aller beobachteten Mundhöhlen-Carcinome am harten Gaumen. Es handelt sich ausnahmslos um Patienten mit der Gewohnheit, Zigarren mit der brennenden Seite nach innen zu rauchen. In einem Vortrag am 8.11.79 in der Dermatologischen Univ.-Klinik Erlangen teilte Prof. Dr. MANPILLY aus Kerala/Südindien mit, daß er und seine Mitarbeiter deutlich zwei Gruppen von Carcinom-Patienten unterscheiden können: Einmal die "Betelpriem-Kauer", die eine Mischung aus Betelnuß, Tabak und Kalk, eingerollt in ein Betelnußblatt, täglich mehrere Stunden in der Wangentasche tragen. Obwohl nur 15% der Bevölkerung, stellen diese Betelpriem-Kauer 90% seiner Carcinom-Patienten und haben ihr Carcinom an der Impressionsstelle des Tabakblattes an der Wangenschleimhaut. Bei der anderen Patientengruppe ohne die Gewohnheit des Betelpriemkauens sind die Mundhöhlen-Carcinome wie bei unserem Patientengut überwiegend am Mundboden und Zunge lokalisiert (120).

Aus den Mitteilungen von Dr. MANPILLY über die Carcinome an der Wangenschleimhaut geht hervor, daß offensichtlich die topisch irritierende Wirkung des Konglomerats aus Tabak, Betelnuß und Kalk, besonders unter Berücksichtigung der langen lokalen Verweildauer, für die Carcinom-Entstehung entscheidend verantwortlich ist. Entsprechend könnte man sich die Bevorzugung der unteren Mundpartien bei unseren Patienten über die besondere Inanspruchnahme dieses Areals durch mit Tabakexsudaten angereicherten Speichel erklären. Interessant wäre in diesem Zusammenhang eine Aufschlüsselung der Rauchgewohnheiten der Patienten mit präcancerösen Leukoplakien und Carcinomen im Mundhöhlenbereich nach Zigaretten bzw. Zigarren und Pfeifen, da die bei letzteren verwendeten Tabake alkalisch reagieren im Gegensatz zu den Zigarettentabaken, die mehrheitlich ein saures Milieu verursachen (182). Das bislang vorliegende Zahlenmaterial erlaubt aufgrund der geringen Zahl der Pfeifen- und Zigarrenraucher in den genannten Diagnosegruppen noch keine relevante Bearbeitung dieser Fragestellung.

5.4. Übereinstimmung klinische Diagnose - histologische Diagnose

Die klinische Diagnose versucht, orientiert im wesentlichen an morphologischen Kriterien, zur Frage der ätiologischen und prognostischen Einordnung der jeweiligen Leukoplakie Stellung zu nehmen. Die große morphologische Bandbreite oraler Leukoplakien - grauweiße zarte Schleier bis mächtige, exophytische Tumoren mit verrucöser Oberfläche -, erleichtert einerseits die ätiologische Zuordnung, erlaubt aber bei der Frage der Dignität der Befunde lediglich eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose, da eine unruhige Oberfläche mit verrucösen Arealen und Erosionen ebensowenig das Vorliegen einer Präcancerose beweist wie eine glatte, intakte Oberfläche Gutartigkeit sicherstellt (14). BANOCZY bestreitet die Möglichkeit einer klinischen Präcancerosedagnostik, räumt aber in Übereinstimmung mit PINDBORG und anderen Autoren ein, daß besonders Oberflächenstruktur und Lokalisation der Leukoplakie eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer präcancerösen Transformation zulassen (14,15,17,18,21,152,157,160).

Unsere Ergebnisse belegen, daß die klinische Diagnostik in über 90% eine sichere Unterscheidung zwischen noxigenen und nosogenen Leukoplakien zuläßt. Die Gefahr einer falschen ätiologischen Zuordnung besteht lediglich bei Leukoplakien mit narbig-atrophischen Anteilen, wo irrtümlich oft statt einer noxigenen Leukoplakie das Vorliegen eines Lichen ruber planus partim atrophicans diagnostiziert wird.

Demgegenüber ist die klinische Diagnostik bei der Differenzierung zwischen benignen und präcancerösen Befunden offensichtlich überfordert: Es wurde zwar kein einziges Carcinom vom Kliniker nicht erkannt; alle vom Kliniker als präcancerös eingestuftes Leukoplakien wurden vom Histologen als solche bestätigt, aber von den insgesamt 48 präcancerösen Leukoplakien wurden 25 = über 50% erst durch die histologische Untersuchung der Probebiopsien bzw. Exzisate entdeckt. Die Kriterien, die zur klinischen Diagnose präcanceröse Leukoplakie führen, sind zwar nicht mit falsch positiven Fällen belastet, gewährleisten aber keineswegs eine auch nur annähernd vollständige Erfassung aller präcancerösen Befunde. In Übereinstimmung mit BANOCZY (14) und HORNSTEIN (89,90) muß also in jedem Fall eine biopsische Sicherung der klinischen Leukoplakie-Diagnose gefordert werden.

5.5. HNO-ärztliche Befunde bei Patienten mit oralen Leukoplakien und Carcinomen

Im Rahmen unserer Studie wurden erstmals Patienten mit oralen Leukoplakien und Carcinomen systematisch HNO-fachärztlich untersucht insbesondere einschließlich einer laryngendoskopischen Inspektion des Larynx. Während zu unseren Ergebnissen über die Häufigkeit von chronischen Tonsillitiden, chronischen Sinusitiden, Behinderungen der Nasenatmung usw. bei Patienten mit oralen Leukoplakien und Carcinomen keine Vergleichszahlen in der zugänglichen Literatur zu finden waren, gibt es zur Frage des simultanen Auftretens oraler und laryngealer Carcinome Häufigkeitsangaben, die allerdings ausschließlich retrospektiv aus Sektionsergebnissen unter Einbeziehung der Krankenakten ermittelt wurden.

Mundschleimhaut-Carcinome spielen in Studien, die das synchrone oder metachrone Auftreten von "multiplen primären Krebsen" untersuchen, eine große Rolle in der Gruppe der Erst-Carcinome, da sie, gemessen an Carcinomen anderer Lokalisationen, eine verhältnismäßig gute Prognose haben (9,24,26,36,100,184,186). Die Häufigkeit multipler Malignome wächst natürlich mit zunehmender Überlebenszeit, gerechnet ab der Diagnosestellung des Ersttumors (26). Mit der Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten geht somit eine zahlenmäßige Zunahme der multiplen malignen Tumoren Hand in Hand:

1915 0,8% im Sektionsgut von GADE
1974 6,8% bei WARREN und EHRENREICH
1968 11,7% bei BERGE et al. (25).

Die letztgenannten Autoren fanden unter 9415 Carcinom-Patienten bei 518 ein Zweit-Carcinom anderer Lokalisation. Über 20% der Doppel-Carcinom-Patienten (synchron und/oder metachron!) hatten als Ersttumor ein Mundhöhlen-Carcinom, und von diesen wiederum hatten knapp 30% als Zweit-Carcinom ein Larynx-Carcinom (25). Die Häufigkeit von Zweit-Carcinomen bei Patienten mit Mundhöhlen-Carcinomen schwankt nach ANDRIEU-GUITRANCOURT et al. zwischen 4,7% und 12% (9), die Hauptlokalisationen der Zweit-Carcinome sind nach BERG et al. Lunge, Ösophagus und Larynx (24).

Während die genannten Prozentsätze in pathologischen Instituten an Verstorbenen retrospektiv ermittelt wurden, beschreiben unsere Ergebnisse den Zustand zum Zeitpunkt der Untersuchung. Die Langzeitüberwachung unserer Patienten wird zeigen, was metachron noch an Larynx-Befunden dazukommt.

Unabhängig von der Dignität der oralen Leukoplakie fanden wir bei über 10% der Patienten simultan eine benigne oder bereits präcanceröse Leukoplakie im Larynx. Während bei den benignen nosogenen oralen Leukoplakien der Larynx-Befund lediglich in 1% eine präcanceröse Leukoplakie ergab, muß doch die Häufigkeit präcanceröser laryngealer Leukoplakien bei benignen noxischen oralen Leukoplakien (5%), präcancerösen oralen Leukoplakien (10%) und oralen Carcinomen (10%) alarmieren. Diese Zahlen belegen das erhöhte Risiko einer Zweit-Erkrankung bei Patienten mit oralen Carcinomen, zeigen darüber

hinaus aber eindeutig, daß diese Gefährdung bereits bei den Patienten mit benignen noxigenen und besonders mit präcancerösen oralen Leukoplakien vorliegt. Es wird künftighin nicht ausreichen, retrospektiv die Koinzidenz von oralen und laryngealen Carcinomen zu konstatieren. Wenn die Prognose für Patienten mit oralen Leukoplakien und Carcinomen verbessert werden soll, darf die Untersuchung nicht auf die Inspektion der Mundhöhle beschränkt bleiben, es muß der gesamte Oropharynx mit einbezogen werden.

5.6. Ätiologie

Sowohl bei den primär benignen nosogenen Leukoplakien - wir beschränken uns hier auf den Lichen ruber - wie auch bei den primär benignen noxigenen Leukoplakien, den präcancerösen Leukoplakien und den oralen Carcinomen wird heute ein polyätiologischer Entstehungsmechanismus angenommen. Im Rahmen unserer Untersuchung wurden nicht alle vermuteten pathogenetisch bedeutsamen Faktoren bei der Entstehung des oralen Lichen ruber untersucht - z.B. nicht neurologisch psychiatrische Erkrankungen (82,101,123,221) -, aber eine Reihe von Parametern, denen ursächliche Bedeutung zugeschrieben wird, waren Gegenstand unserer Untersuchung wie Stoffwechselstörungen (73,94,115, 162), Lebererkrankungen und erhöhter Alkoholkonsum (85). Unsere Untersuchungsergebnisse bestätigen bei keinem einzigen der genannten wie auch bei keinem weiteren aus der Vielzahl der untersuchten Faktoren einen positiven Zusammenhang mit dem Auftreten eines oralen Lichen ruber. Es kann lediglich konstatiert werden, daß alle unter 4.6. genannten Faktoren nach unseren Ergebnissen in der Genese des oralen Lichen ruber keine Rolle spielen, insbesondere auch nicht der von HOLLÄNDER behauptete erhöhte Alkoholkonsum. Im Gegenteil, unsere Patienten mit Lichen planus mucosae trinken als Gruppe seltener und weniger Alkohol als die schleimhautgesunde Kontrollgruppe.

Auch bei der Untersuchung^{der} ätiologischen Bedingungen benigner noxigener und präcanceröser Leukoplakien wie oraler Carcinome liegt eine Beschränkung auf eine zwar umfangreiche, aber nicht vollständige Auswahl bisher in der Literatur angeschuldigter Risikofaktoren vor. So wurde die Auswertung der über den sog. Zahnstatus erhobenen Befunde einer späteren Arbeit überlassen.

WALDRON und SHAFER (225) sowie SAENZ de la CALZADA (176) fanden bei ihren Leukoplakie-Patienten gehäuft Leber- und Gallenwegs-Erkrankungen in der Anamnese. Bei unserem Patientengut kann ein derartiger Zusammenhang nicht gesichert werden, ebensowenig zeichnen sich die Patienten mit präcancerösen Leukoplakien und Carcinomen durch statistisch faßbar erhöhte Gamma-GT und Transaminasen-Werte aus.

Genauso wenig wie Lebererkrankungen im weitesten Sinn spielen Diabetes mellitus, dem von FASSKE et al. (56) ätiologische Bedeutung zugeschrieben wird, und Hypercholesterinämie, die ESSER (54), COOKE (42) und ULLMANN (56) gehäuft bei Leukoplakie-Patienten fanden, in unserem Patientengut eine Rolle. Das gleiche gilt für Magenleiden, Arthritis und Tuberkulose (176).

Während bei den bisher genannten Parametern zumeist nur einzelne Autoren Zusammenhänge mit der Entstehung oraler Leukoplakien und ihrer späteren malignen Transformation sehen, wird in fast allen themabezogenen Arbeiten die ätiologische Relevanz der folgenden Faktoren zumindest diskutiert:

- Eisenmangel
- Vitamin- und Proteinmangel
- Tabakkonsum
- Alkoholkonsum
(12,28,29,30,40,43,60,65,74,75,95,96,108,119,124,126,
127,128,129,139,140,146,147,150,151,153,156,157,160,
161,163,164,173,174,202,203,205,209,225,236).

Da uns Laborwerte einer schleimhautgesunden Kontrollgruppe für statistische Vergleiche nicht zur Verfügung stehen, erfolgte für die Werte Serum-Eisen, Hämoglobin und Anzahl der Erythrozyten ein Vergleich der einzelnen Diagnosegruppen untereinander. Dabei lagen die Werte bei den Patienten mit präcancerösen Leukoplakien und enoralen Carcinomen statistisch auffällig ($p \leq 0,05$) niedriger als bei den Patienten mit benignen Leukoplakien. Dem Eisenmangel bzw. anämischen Zuständen muß also pathogenetische Bedeutung zumindest bei der malignen Transformation oraler Leukoplakien zugesprochen werden. Eine statistisch relevantere Überprüfung dieser Fragestellung unter Hinzuziehen der Laborwerte einer geeigneten schleimhautgesunden Kontrollgruppe sollte auf jeden Fall durchgeführt werden.

Die ätiologische Relevanz von Vitamin- bzw. Proteinmangel findet in unseren Ergebnissen keine Bestätigung. Allerdings erfolgte die Untersuchung einer möglichen Fehl- oder Mangelerkennung einmal lediglich durch anamnestiche Erhebungen über die Häufigkeit von Obst-, Gemüse- und Salat-Konsum, also durch eine sehr einfache und wahrscheinlich zu ungenaue Methode, zum anderen tritt der Proteinmangel in unserem Patientengut bei den derzeit in der Bundesrepublik Deutschland herrschenden wirtschaftlichen und sozialen Gegebenheiten in seiner besonders in Indien durch MEHTA et al. (125,126,127,130) und PINDBORG et al. (151, 153,155,161) nachgewiesenen ätiologischen Relevanz hinter die Konsumgifte Tabak und Alkohol zurück.

Die Berichte über die ätiologische Bedeutung des Rauchens und Kauens von Tabak sind zahlreich:

ANDRÄ fand bei seinen Leukoplakie-Patienten 94,3% Raucher (8), EICHHORN 83% (52), PINDBORG 100% (155), HIRANANDANY 70% (84), BANOCZY 76% (15). MEHTA, DAFTARY et al. (125) berichten aus Indien, daß bis zu 74% der Leukoplakie-Patienten Betelpriem-Kauer seien; Professor MANPILLY aus Kerala teilte mit, daß 90% seiner Patienten mit Carcinom Betelpriem-Kauer seien, wobei nur etwa 15% der Bevölkerung diese Angewohnheit hätten (120). TYLDESLEY (222) fand unter 402 englischen Bergleuten 280 Tabak-Kauer: 40 hatten orale Leukoplakien! VOGLER und LLOYD (223) gehen einen Schritt weiter und schreiben besonders einer langen Rauchdauer eine erhöhte Bedeutung in der Entstehung oraler Carcinome zu. BRÜNING (31) berücksichtigt zusätzlich die Tagesmenge an Zigaretten und findet bei Individuen, die über 20 Zigaretten/die rauchen, fast zweimal häufiger Leukoplakie-Patienten als bei Nichtraucher. Mit einem Wort, es herrscht weitestgehende Einigkeit über die ätiologische Bedeutung des Rauchens sowohl bei der Entstehung oraler Leukoplakien (39,87,152, 171,173,189,198,200,224,227), wie bei ihrer malignen Transformation (12,15,30,52,98,102,128,129,171,173,200,215,216,226,227).

Ebenso einhellig ist die Meinung, daß Rauchen bei der Manifestation eines oralen Lichen ruber, also bei der Entstehung nosogener Leukoplakien, keine Rolle spielt (85,101,142,201).

Beim Risikofaktor Alkohol fällt auf, daß er in Studien aus Asien kaum erwähnt wird. Dagegen finden dort im angloamerikanisch-europäischen Kulturkreis unübliche Rauchgewohnheiten wie reverse smoking besondere

Beachtung (150,151,153,163,164,185,205). Auch in Arbeiten aus unserem Kulturkreis sozio-ethnologisch vergleichbaren Gegenden sind die Meinungen über die ätiologische Relevanz eines erhöhten Alkoholkonsums uneinheitlich. Berichte, in denen dem Alkoholkonsum besondere ätiologische Bedeutung zugesprochen wird, sind sogar ausgesprochen selten: PAPE und HAUSAMEN (114) sehen keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten oraler Leukoplakien und Alkoholkonsum, SILVERMAN et al. (200) schlossen ihre Studien ab mit der Bemerkung, daß ein direkter Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Leukoplakie nicht nachweisbar ist. Von anderen Autoren werden jedoch Zusammenhänge vermutet (21,31), HORNSTEIN dagegen sieht in erhöhtem Alkoholkonsum einen der Hauptfaktoren bei der Entstehung oraler Präcancerosen (89,90), FREEDMAN et al. (62) konnten die carcinogene Wirkung von Alkohol, allerdings an der Wangenschleimhaut von Hamstern, nachweisen und FLAMANT et al. (58) bewerten Nikotin und Alkohol als gleichrangige Faktoren in der Genese von Zungen-Carcinomen.

Während bisher die beiden genannten Noxen zumeist nur global angeschuldigt wurden, versuchten wir sowohl eine Differenzierung der Konsumgewohnheiten wie auch eine Gewichtung von Tabak- bzw. Alkohol-Konsum in ihrer ätiologischen Relevanz vorzunehmen.

Unsere Ergebnisse bestätigen in vollem Umfang die ätiologische Bedeutung von Nikotin- und Alkohol-Konsum sowohl bei der Entstehung oraler noxigener Leukoplakien wie insbesondere bei ihrer malignen Transformation. Dabei kann im einzelnen gezeigt werden, daß Rauchen überhaupt, dann vor allem früher Rauchbeginn, das Rauchen filterloser Zigaretten, die Rauchdauer sowie die Gesamtmenge aller gerauchten Tabakwaren eine entscheidende Rolle spielen. In allen genannten Punkten unterscheiden sich die Patienten mit oralen noxigenen Leukoplakien, präcancerösen Leukoplakien und Carcinomen statistisch auffällig ($p \leq 0,05$ bis statistisch hochsignifikant ($p \leq 0,001$) von der schleimhautgesunden Kontrollgruppe.

Auf die Problematik der Erfassung von Daten über den Alkoholkonsum durch eine einfache Befragung der Patienten bzw. Probanden wurde schon hingewiesen. Gerade Personen mit hohem Alkoholkonsum neigen dazu, erheblich niedrigere Mengen anzugeben. Unsere Ergebnisse, die positive Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von oralen Leukoplakien bzw. Carcinomen und Alkohol-Konsum belegen, sind also zustande gekommen, obwohl mit einiger Berechtigung unterstellt werden darf, daß viele Patientenangaben eher zu niedrig sind.

Bei der einfachen Fragestellung "Alkohol-Konsum überhaupt" oder "strikt(er) Antialkoholiker" ergeben sich noch keine Unterschiede zwischen den Patienten und den schleimhautgesunden Kontrollpersonen, da eben Alkohol-Konsum in Maßen gesellschaftlich sanktioniert und bei gegebenen Anlässen fast obligatorisch ist. Vielleicht hat eine zu einfache Fragestellung die vorher genannten Autoren gehindert, die Bedeutung der Alkohol-Konsum-Gewohnheiten für die Genese oraler Leukoplakien zu erkennen. Erst bei einer Differenzierung in bis 40g Alkohol/die und über 40 g Alkohol/die wird die ätiologische Relevanz des Alkohol-Konsums faßbar: Während etwa 67% der Patienten mit enoralen Carcinomen über 40 g Alkohol/die zu sich nehmen, sind es lediglich 16% der Kontroll-Probanden. Der Unterschied ist hoch signifikant ($p \leq 0,001$).

Demgegenüber spielt offensichtlich die Gesamt-Alkoholmenge, berechnet aus der zugegebenen Tagesalkoholmenge, multipliziert mit der Trinkfrequenz und der Dauer dieser Alkohol-Konsum-Gewohnheiten, keine so bedeutende Rolle in der Genese oraler Leukoplakien (keine statistisch faßbaren Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Patienten mit benignen und präcancerösen Leukoplakien). Einer hohen Tagesalkoholmenge kommt offensichtlich eine größere Bedeutung in der Ätiologie oraler Leukoplakien und ihrer malignen Transformation zu als der Gesamt-Alkoholmenge, die ein Patient bzw. Proband im Laufe seines Lebens zu sich genommen hat. Unsere Ergebnisse legen also den Schluß nahe, daß Alkohol-Konsum in Maßen kaum leukoplakigene Wirkung hat, daß aber Alkoholmengen über 40g/die das Risiko, eine Leukoplakie zu erwerben, erheblich zunimmt. Je häufiger ein Patient diese Alkoholmenge zu sich nimmt, desto wahrscheinlicher wird eine präcanceröse Umwandlung der zunächst benignen noxigenen Leukoplakie und je länger diese Konsum-Gewohnheiten beibehalten werden, desto wahrscheinlicher wird die Entstehung eines enoralen Carcinoms auf dem Boden einer Leukoplakie.

Bei einer Gegenüberstellung der ermittelten Risiken, an oralen Leukoplakien bzw. Carcinomen zu erkranken fällt auf, daß für die Entstehung einer benignen noxigenen Leukoplakie das Risiko gleichermaßen um den Faktor 3 bei Tabak- wie Alkohol-Konsum über 40 g Tagesalkoholmenge ansteigt. Für die Entstehung oraler Carcinome kommt aber offensichtlich dem Alkohol-Konsum eine wesentlich größere Bedeutung als dem Tabak-Konsum zu, wie die ermittelten Risikowerte von Faktor 7 für Rauchen und Faktor 19 für Alkohol-Konsum belegen.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe geben die Patienten statistisch auffällig häufiger an, beruflich in besonderem Ausmaß gegen Rauch und Staub exponiert zu sein. Dieses Ergebnis ist neu und überraschend, allerdings muß einschränkend darauf hingewiesen werden, daß die Zusammensetzung der Kontrollgruppe, nämlich Altersheimbewohner, Angestellte großer Erlanger Firmen, Klinik-Angehörige unter Umständen dieses Ergebnis provoziert.

Verblüffend ist auch, daß nach unseren Ergebnissen dem Konsum von Kaffee eine protektive Wirkung bezüglich der Entstehung oraler Leukoplakien zukommt.

Beide Aspekte, die möglicherweise leukoplakiogene Wirkung vermehrter Rauch- und Staub-Exposition wie die protektive Wirkung von Koffeinguß sollen noch einmal mit größeren Patientenzahlen und einer umfangreicheren Kontrollgruppe überprüft werden.

Es herrscht heute weitgehend Übereinstimmung darüber, daß die Entstehung oraler Leukoplakien kein monokausales Ereignis ist, sondern Endergebnis eines sich kumulierenden polyätiologischen Bedingungsgefüges. BANOCZY z.B. fand bei 37,5% der Leukoplakie-Patienten und bei 52% der Carcinom-Patienten mehr als 2 von 6 hypothetisch postulierten Risikofaktoren (21).

Wir wählten einen anderen Weg, um die ätiologische Relevanz der Kombination von Risikofaktoren nachzuweisen. Aus der Vielzahl univariat überprüfter Parameter wurden 6 ausgewählt, die eine besonders hohe Trennschärfe bei der Unterscheidung von Patienten- und Kontrollgruppe aufwiesen. Die auf Seite 96 ausführlich dargestellte Risikoanalyse nach dem Modell von CORNFELD zeigt anhand der mit zunehmender Malignität des Schleimhautbefundes wachsenden Reklassifikationsraten sehr deutlich die besondere ätiologische Bedeutung einer Kombination von Risikofaktoren für die Genese oraler Leukoplakien und Carcinome. Natürlich wäre es interessant, weitere Kombinationen von Risikofaktoren auf ihre ätiologische Relevanz hin zu überprüfen. Dem stehen methodische Einwände der Statistiker entgegen, da mit jeder weiteren Berechnung, die am selben Datenmaterial vorgenommen wird, die Wahrscheinlichkeit eines zufällig positiven Ergebnisses steigt (219). Sobald im Rahmen der an der Dermatologischen Univ.-Klinik Erlangen durchgeführten Leukoplakie-Studie die Daten neuer Patienten in hinreichender Zahl

vorliegen, sollten weitere Kombinationen von Risikofaktoren untersucht werden! Denn obwohl, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden kann, Tabak- und Alkohol-Konsum die führenden Noxen in der Pathogenese oraler Leukoplakien bis hin zum oralen Carcinom sind, bleibt die ätiologische Dunkelziffer groß genug, um weitere Anstrengungen zu rechtfertigen. Gerade auch die konsequente, langfristige Nachbeobachtung von Patienten mit oralen Leukoplakien jeder Dignität unter genauer Erfassung aller Randbedingungen wie therapeutischer Interventionen, Veränderungen im Konsumverhalten usw., sollte weitere Einblicke in das polyätiologische Gesamtkonzept oraler Leukoplakien und ihrer malignen Transformation ermöglichen.

5.7. Orale Candida-Besiedlung bei Leukoplakien und Carcinomen der Mundhöhle

In der Mundhöhle von Erwachsenen können in etwa 30-50% der Fälle Hefepilze nachgewiesen werden (83,93,232). Während einige Autoren aufgrund ihrer Beobachtungen die Vermutung äußerten, die sekundäre Pilzbesiedlung der leukoplakischen Läsionen sei lediglich Ursache der entzündlichen Komponente gerade erosiver Leukoplakien und damit auch für das typische Aussehen der "gesprenkelten Leukoplakien" verantwortlich (15,17,70,93,159,197,222) messen andere der oralen Candida-Besiedlung ätiologische Bedeutung für die Entstehung und Kanzerisierung oraler Leukoplakien bei (21,37,38,48,55,77,111,170,206,229). Sie stützen sich dabei auf die Tatsache, daß mit zunehmender Malignität des Schleimhautbefundes die Nachweisrate kontinuierlich ansteigt (21,37,93,159,167,170). Seitdem nach den Arbeiten von LEHNER und CAWSON (37,38,111) vermehrt auch histologisch nach Pilzelementen gefahndet wird (15,167,170), kann sogar bei einer Differenzierung präcanceröser Leukoplakien in die einzelnen Dysplasiegrade dieser Trend aufgezeigt werden (21,34,38,91,110,111,167,170).

Unsere Ergebnisse mit 35% positivem Pilznachweis bei benignen noxigenen Leukoplakien, ca. 50% bei benignen nosogenen Leukoplakien und präcancerösen Leukoplakien und über 70% bei Mundhöhlen-Carcinomen belegen eindrucksvoll und statistisch signifikant die zunehmende Nachweisrate mit fallender Dignität des Schleimhautbefundes. Bei einer nur auf

den histologischen Nachweis von Pilzelementen gestützten Betrachtung liegen die positiven Nachweisraten deutlich niedriger - Pilzelemente sind nur dann im histologischen Schnitt nachweisbar, wenn sie in die oberen Epithelschichten eingedrungen sind, während in der Kultur auch die Pilzflora des Speichelfilms erfaßt wird -, die gruppenspezifischen Unterschiede sind aber mit 3,1% positivem Pilznachweis bei benignen noxigenen Leukoplakien, 6,7% bei benignen nosogenen Leukoplakien, 21% bei präcancerösen Leukoplakien und 36% bei Carcinomen noch deutlicher.

Die bei benignen nosogenen Leukoplakien im Vergleich zu den Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien deutlich höheren Nachweisraten oraler Pilzbesiedlung erklären wir uns durch eine oft lange vorausgehende, extern erfolgte topische Steroid-Medikation, wie wir sie gerade bei Patientinnen mit oralem Lichen ruber sehr oft antreffen.

Die Diskrepanz zwischen kulturellem und histologischem Pilznachweis belegt, daß Pilze viel häufiger nur oberflächlich nachgewiesen werden können. Wenn man zudem berücksichtigt, daß Sprosspilze der Candida-Gruppe in besonderem Maße zur Sekundärinfektion gerade von Schleimhautläsionen neigen (88,178), sind wir doch in Übereinstimmung mit SHEAR (197), HORNSTEIN (90,91), BURCKHARDT und SEIFERT (34) und LEHNER (111, 112,113,114) der Meinung, daß die orale Candida-Besiedlung weniger ein ätiologisch bedeutsamer Faktor ist als vielmehr ein biologischer Indikator, der die nachlassende Abwehrleistung des zellulären Immunsystems anzeigt. Dem histologischen Nachweis einer in die oberen Epithellagen eingedrungenen Pilzinfektion kommt somit prognostische Bedeutung für die Beurteilung der Dignität einer oralen Leukoplakie zu und ist als Signum mali ominis zu werten.

6. Zusammenfassung

An der Dermatologischen Univ.-Klinik Erlangen wird seit dem 1.1.1976 im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 118 der Deutschen Forschungsgemeinschaft das Projekt "Früherkennung, Ursachenforschung und Verlaufsbeobachtung von benignen und präcancerösen Leukoplakien sowie Carcinomen der Mundschleimhaut" bearbeitet. Neben histologischen und proliferationskinetischen Daten werden im Rahmen dieser klinischen Follow-up-Studie pro Patient 360 anamnестische, labormedizinische und klinische Befunde erfaßt, dokumentationsgerecht verschlüsselt und gespeichert.

Die vorliegende Arbeit ist ein erster Schritt zur Auswertung des umfangreichen Datenmaterials. Nach einer kurzen Diskussion des heutigen Wissensstandes über Klinik, Histologie, Klassifikation, Pathophysiologie, Epidemiologie und Ätiologie werden vor allem zur Klinik und Ätiologie oraler Leukoplakien und Carcinome eigene Ergebnisse dargestellt.

Folgende Klassifikation oraler Leukoplakien, modifiziert nach HORNSTEIN, wird zugrunde gelegt:

Tab. 30

Klassifikation oraler Leukoplakien

1. Primär benigne Leukoplakien
 - 1.1. Noxigene Leukoplakien
 - 1.2. Nosogene Leukoplakien
 - 1.2.1. Erworbene nosogene Leukoplakien
 - 1.2.2. Vererbte nosogene Leukoplakien
 - 2.1. Präcanceröse Leukoplakien
 - 2.1. Primär präcanceröse Leukoplakien
 - 2.2. Sekundär präcanceröse Leukoplakien
3. Carcinom auf Leukoplakie

Vom 1.1.1976 bis 20.12.1978 wurden 255 Patienten mit oralen Leukoplakien und Carcinomen in die Studie aufgenommen:

175 Patienten mit primär benignen Leukoplakien, davon 99 nosogene und 76 noxigene.

48 Patienten mit präcancerösen Leukoplakien, davon 39 auf dem Boden einer noxigenen Leukoplakie und 9 auf dem Boden einer nosogenen Leukoplakie.

25 Patienten mit Mundschleimhaut-Carcinomen.

7 weitere Patienten hatten zum Untersuchungszeitpunkt simultan benigne noxigene und nosogene Leukoplakien.

Der hohe Anteil von 56% nosogenen Leukoplakien an der Gesamtzahl der primär benignen Leukoplakien sowie die Tatsache, daß fast 19% der ermittelten präcancerösen Leukoplakien sich aus einer primär benignen nosogenen Leukoplakie entwickelt haben, unterstreicht die Notwendigkeit der erweiterten Leukoplakie-Definition.

Über 90% der gefundenen nosogenen Leukoplakien waren Schleimhautmanifestationen des Lichen ruber, mit Abstand folgen der Lupus erythematoses und das Viruspapillom. Zwar lag in 1,6% der Fälle eine Koinzidenz von oraler Leukoplakie und positivem TPHA-Test vor, doch in keinem einzigen Fall war die orale Leukoplakie Ausdruck einer floriden Lues.

Knapp ein Drittel aller untersuchten noxigenen Leukoplakien war zum Untersuchungszeitpunkt als präcancerös einzustufen, dagegen lediglich 8% aller nosogenen Leukoplakien. Hier ist besonders die pemphigoide Variante des Schleimhaut-Lichen betroffen.

Über 50% dieser präcancerösen Leukoplakien wurden erst histologisch erkannt. Umgekehrt wurden alle klinisch als präcanceröse Leukoplakie bzw. Carcinom diagnostizierten Befunde histologisch bestätigt. Die klinischen Kriterien, die zur Diagnose präcanceröse Leukoplakie führen, sind zwar nicht mit falsch-positiven Ergebnissen belastet, erfassen andererseits aber nur etwa 50% aller präcancerösen Befunde.

Die ätiologische Zuordnung noxigen-nosogen zeichnet sich mit über 90% schon klinisch richtiger Diagnosen durch eine hohe Sicherheit aus, lediglich noxigene Leukoplakien mit atrophischen Anteilen werden gelegentlich als Lichen planus partim atrophicus verkannt.

Im Gesamt-Patientengut überwiegen die Männer mit 53%, resultierend aus der Dominanz des männlichen Geschlechts bei den benignen noxigenen Leukoplakien mit 54%, den präcancerösen Leukoplakien mit 56% und den Carcinomen mit 88%. Bei den primär benignen nosogenen Leukoplakien dagegen führt das weibliche Geschlecht mit 59%.

Das Durchschnittsalter steigt von 47,1 Jahren bei den benignen noxigenen Leukoplakien über 51,3 Jahre bei den benignen nosogenen Leukoplakien bis 58,1 Jahre bei den präcancerösen Leukoplakien. Überraschend sind dann die Carcinom-Patienten mit 52,2 Jahren im Durchschnitt deutlich jünger. 8% der Patienten mit präcancerösen Leukoplakien und 12% der Carcinom-Patienten sind jünger als 40 Jahre. 75% der letzteren jünger als 60 Jahre.

Über 50% der benignen Leukoplakien finden sich an der Wangenschleimhaut, die präcancerösen Leukoplakien bevorzugen Zunge (25%) und Mundboden (10%). Die Carcinome sind zu über 50% in diesen unteren Partien der Mundhöhle lokalisiert. Von insgesamt 22 am Mundboden gefundenen Leukoplakien waren über 90% präcancerös bzw. cancerös. Eine Leukoplakie an dieser Stelle ist also allein schon aufgrund ihrer Lokalisation dringend malignitätsverdächtig.

Bei der erstmals durchgeführten HNO-fachärztlichen Untersuchung von Patienten mit oralen Leukoplakien und Carcinomen fanden wir in über 50% behinderte Nasenatmung und in einem gleich hohen Prozentsatz chronische Tonsillitiden und Sinusitiden. Vielleicht ist damit ein weiterer Aspekt aus dem polyätiologischen Bedingungsgefüge oraler Leukoplakien und ihrer Kanzerisierung entdeckt worden.

Die ebenfalls erstmals durchgeführte larynendoskopische Inspektion des Larynx bei Patienten mit oralen Leukoplakien und Carcinomen ergab in 11% der Fälle simultanes Vorliegen oraler und laryngealer Leukoplakien.

Während bei den benignen nosogenen oralen Leukoplakien über 90% der Kehlkopfläsionen ebenfalls benigne sind - möglicherweise wurde hier eine neue Lokalisation des Lichen planus mucosae entdeckt -, überwiegen bei den benignen noxigenen und präcancerösen Leukoplakien sowie Carcinomen der Mundschleimhaut präcanceröse Kehlkopfbefunde mit bis zu 80%.

Im einzelnen wurden präcanceröse Kehlkopfhläsionen gefunden bei 1% der Patienten mit benignen nosogenen oralen Leukoplakien, 5% der Patienten mit benignen noxigenen oralen Leukoplakien, 10% der Patienten mit präcancerösen oralen Leukoplakien und ebenfalls 10% der Patienten mit oralen Carcinomen. - Die orale Leukoplakie als Menetekel der Kanzerisierung des oberen aero-digestiven Trakts.

Die Untersuchung zur Ätiologie oraler Leukoplakien und Carcinome brachten neben der möglicherweise leukoplakigenen Wirkung chronischer Entzündungen im Hals-Nasen-Rachen-Raum zusammengefaßt folgende Ergebnisse:

Bei den Patienten mit primär benignen nosogenen Leukoplakien konnten keine neuen Risikofaktoren ermittelt werden, im Gegenteil, bisher als relevant angeschuldigte Parameter wie Stoffwechselerkrankungen, Lebererkrankungen, erhöhter Alkoholkonsum können durch das vorliegende Material nicht bestätigt werden.

Für die Patienten mit primär benignen noxigenen Leukoplakien, präcancerösen Leukoplakien und Carcinomen der Mundschleimhaut können Rauchen überhaupt, insbesondere das Rauchen filterloser Zigaretten, früher Rauchbeginn, lange Rauchdauer und die Gesamtmenge aller gerauchten Tabakwaren als ätiologisch bedeutsame Faktoren gesichert werden. In allen genannten Punkten unterscheiden sich die jeweiligen Patientengruppen statistisch signifikant von der schleimhautgesunden Kontrollgruppe.

In der Gruppe der Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien nehmen statistisch signifikant mehr Individuen, wenn sie Alkohol trinken, mehr als 40g Alkohol/die zu sich als in der schleimhautgesunden Kontrollgruppe. Die Patienten mit präcancerösen Leukoplakien tun dies statistisch signifikant häufiger und die Patienten mit Carcinomen pflegen dieses Konsumverhalten zusätzlich statistisch signifikant schon länger als die schleimhautgesunde Kontrollgruppe.

Bei der Abschätzung der ätiologischen Relevanz von Nikotin- und Alkoholkonsum durch die Ermittlung des sog. "geschätzten relativen Risikos" kommt beiden Konsumgiften bei den benignen noxigenen und präcancerösen Leukoplakien die gleiche Bedeutung zu - das Risiko steigt jeweils um den Faktor 3 -, bei der Carcinom-Entstehung dagegen überwiegt der Alkohol im Verhältnis 19:7.

Die ätiologische Bedeutung einer Kombination univariat schon als relevant ermittelter Risikofaktoren wird durch die wachsenden Reklassifikationsraten von 67,6% bei benignen noxigenen Leukoplakien, über 79,6% bei präcancerösen Leukoplakien bis einschließlich 89,5% bei den Patienten mit oralen Carcinomen belegt. Auch die ebenfalls mit der multivariaten Risikoanalyse nach CORNFIELD ermittelten Werte, die jeweils den Prozentsatz Kranker mit dem selben Erkrankungsrisiko der 5% am meisten gefährdeten Gesunden angeben, beweisen nochmals die besondere ätiologische Relevanz eines Zusammenspiels der Risikofaktoren Gesamtmenge Filterzigaretten, Gesamtmenge filterloser Zigaretten, Rauchdauer, Gesamt-Alkoholmenge, Tages-Alkoholmenge und Alter:

13,7% der Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien
26,6% der Patienten mit präcancerösen Leukoplakien und
53,2% der Patienten mit Carcinomen.

Die Ergebnisse der Risikoanalyse für die Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien zeigen, daß sich diese Gruppe auch unter simultaner Einbeziehung der genannten Variablen nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterscheidet. Die Reklassifikationsrate mit 56,8% liegt völlig im Bereich der Ratewahrscheinlichkeit bei willkürlicher Zuordnung und belegt, daß auch der Kombination obiger Risikofaktoren für nosogene Leukoplakien keine ätiologische Relevanz zukommt.

Der Nachweis einer oralen Candida-Besiedlung - geführt mykologisch kulturell und histologisch - zeigt eine statistisch signifikant ansteigende Nachweisrate von 35% bei den Patienten mit benignen noxigenen Leukoplakien, 50% bei den Patienten mit präcancerösen Leukoplakien und von 72% bei den Patienten mit oralen Carcinomen. Die Werte bei alleiniger Berücksichtigung des histologischen Nachweises von 3% bzw. 21% bzw. 36% liegen deutlich niedriger - nur schon die in oberen Epithellagen eingedrungene Pilze können nachgewiesen werden -, die gruppenspezifischen Unterschiede sind allerdings noch deutlicher.

Die Patienten mit benignen nosogenen Leukoplakien nehmen mit 49% bzw. bei histologischem Nachweis mit knapp 7% eine Mittelstellung ein. Die relativ hohen Quoten werden durch vorausgegangene topische Steroid-Medikation erklärt.

Bei den Kulturen überwiegt Candida albicans mit 75%. Die mit fallender Dignität des Schleimhautbefundes steigenden Nachweisraten oraler Hefepilzbesiedlung werden als Ausdruck einer nachlassenden Abwehrleistung des zellulären Immunsystems diskutiert.

7. Literatur

1. ACKERMAN, L.V.: Verrucous carcinoma in the oral cavity.
Surgery 23, 670 (1948)
1. ACKERMAN, L.V., JOHNSON, R.: Present - day - concepts on intra-oral histopathology.
In: Proceed. Second National Cancer Conference,
New York, 1954. American Cancer Society, Inc.,
pp. 403-414
3. ACKERMAN, L.V., McGAVRAN, M.H.: Proliferating benign and malignant epithelial lesions of the oral cavity.
J. Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 16, 400 (1958)
4. ALUBAIDY, S.S., NALLY, F.F.: Oral lichen planus - a clinical evaluation of 120 cases over a 12-year period.
J. Ir. Dent. Assoc. 20, 257 (1974)
5. ALVARES, O.F., SKOUGAARD, M.R., PINDBORG, J.J., ROED-PETERSEN, B.: In vitro incorporation of tritiated thymidine in oral homogenous leukoplakias
Scand. J. dent. Res. 80, 510 (1972)
6. ANASTASOV, A., POPOFF, K., ANDREEV, V., IVANOV, J.: A clinical and morphological study concerning the cancerization of leukoplakia.
Stomatologica (Bucur.) 20, 249 (1973)
7. ANASTASOV, A.: Klinische und morphologische Studie über die Kanzerisation der Leukoplakie.
Dental abstracts 19, 287 (1974)
8. ANDRÄ, A.: Die Leukoplakie der Mundschleimhaut als Präcancerose.
Dtsch. Gesundheitswesen 28, 2057 (1973)
9. ANDRIEU-GUITRANCOURT, J., BROSSARD-LEGRAND, M., HAPPICH, J.L., LAMY, J.M.: Endoscopie systematique de l'oesophage, au cours des cancers buccaux, pharynges et larynges.
Ann. Oto-Laryng. (Paris), 92, 659 (1975)
10. ARMITAGE, P.: Statistical Methods in Medical Research.
Blackwell Oxford, 1973
11. ARMITAGE, P.: The use of the cross-ratio in aetiological surveys.
In: J. Gani (edit.): Perspectives in Probability and Statistics, pp. 349-355. Academic Press,
New York, 1975
12. ATKINSON, L., CHESTER, I.C., SMYTH, F.G., SELDAM, T.R.E.J.: Oral cancer in New Guinea. A Study in demography and etiology.
Cancer 17, 1289 (1964)
13. BADEN, E.: Die Präcancerosen der Mundhöhle.
Vortrag 24.4.75, Dermatologische Univ.-Klinik Erlangen.

14. BANOCZY, J., CSIBA, A.: Comparative study of the clinical picture and histopathologic structure of oral leukoplakia.
Cancer 29, 1230 (1972)
15. BANOCZY, J., SUGAR, L.: Longitudinal studies in oral leukoplakias.
J. oral Path. 1, 265 (1972)
16. BANOCZY, J., SUGAR, L., FRITHIOF, L.: White sponge nevus: leukoedema exfoliativum mucosae oris. A report on forty-five cases.
Swed. Dent.J. 66, 481 (1973)
17. BANOCZY, J., SUGAR, L.: Progressive and regressive changes in Hungarian oral leukoplakias in the course of longitudinal studies.
Commun. dent. oral Epidemiol. 3, 194 (1975)
18. BANOCZY, J., CSIBA, A.: Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia. Analysis and follow-up study of 120 cases.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 42, 766 (1976)
19. BANOCZY, J., RIGO, O.: Comparative cytologic and histologic studies in oral leukoplakia.
Acta cytologica (Baltimore) 20, 308 (1976)
20. BANOCZY, J.: Orale Leukoplakien.
Vortrag 2.7.76, Dermatologische Univ.-Klinik Erlangen
21. BANOCZY, J.: Follow-up studies in oral leukoplakia.
- J. max. fac. Surg. 5, 69 (1977)
22. BARRON, B.A.: Biometrics 33, 414 (1977)
23. BAUER, E.: Der isolierte orale Lichen planus und seine Bedeutung für den Zahnarzt.
Zahnärztl. Praxis 21, 289 (1970)
24. BERG, J.W., SCHOTTENFELD, D., RITTER, F.: Incidence of Multiple Primary Cancers.
J. of the National Cancer Institute 44, 263 (1970)
25. BERGE, T., CEDERQUIST, L., SCHÖNEBECK, J.: Multiple Primary Malignant Tumours.
Acta path. microbiol. scand. 76, 171 (1969)
26. BERNDT, H., ROTH, J.: Multiple primäre Krebse.
Arch. Geschwulstforschung 34, 362 (1968)
27. BERNIER, I.L.: The management of oral disease.
Mosby Co., St. Louis (1955)
28. BHARGAVA, K., SMITH, L.W., MANI, N.J. et al.: A follow-up study of oral cancer and precancerous lesions in 57,518 industrial workers of Gujjarat, India.
Ind. J. Cancer 12, 124 (1975)

29. BROWN, R.L. et al.: Snuff dippers's intraoral cancer; clinical characteristics and response to therapy.
Cancer 18, 2 (1965)
30. BRUSZT, P.: Stomato-onkologische Reihenuntersuchungen in sieben Gemeinden Südungarns.
Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 72, 758 (1962)
31. BRÜNING, H.: Poliklinische Pilotstudie über die Häufigkeit oraler Leukoplakien (insbesondere präkanzeröser und frühkanzeröser Leukoplakien) im Krankengut der Univ.-Zahn-Mund-Kiefer-Klinik Erlangen.
Dissertation 1979
32. BUDNER, L.A.: Effects of smoking on the oral mucosa.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 8, 1026 (1955)
33. BUREAU, Y., BARRIERE, H., LITOUX, P., BUREAU, B.: Epithelioma spino-cellulaire sur lichen plan buccal.
Bull. Derm. Syph. 77, 128 (1970)
34. BURKHARDT, A., SEIFERT, G.: Morphologische Klassifikation der oralen Leukoplakien.
Dtsch.med. Wschr. 102, 223 (1977)
35. CASTERMANS-ELLAS, S., CASTERMANS, A.: Pratique journaliere: Appreciation du risque oncologique du lichen plan buccal.
Rev. Belge Med. Dent. 30, 33 (1975)
36. CASTIGLIANO, S.G.: Influence if continued smoking on the incidence of second primary cancers involving the mouth, pharynx and larynx.
J. Amer. Dent. Ass. 77, 580 (1968)
37. CAWSON, R.: Chronic oral candidiasis and leukoplakia.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 22, 582 (1966)
38. CAWSON, R., LEHNER, T.: Chronic hyperplastic candidiasis - candidal leukoplakia.
Brit. J. Derm. 80, 9 (1968)
39. CAWSON, R.: Leukoplakia and oral cancer.
Proc. roy. Soc. Med. 62, 610 (1969)
40. CHAWLA, T.N., MATHUR, M.N., MISRA, R.K.: Oral environmental influence in the causation of leukoplakia. A study of tobacco, quid, and betel chewing.
J. Ind. Dent. Assoc. 41, 63 (1969)
41. COLOMB, H., DEPLAGNE, H., VALIGNAT, P., LATARCHE, M.: Lichen lingual familial facteurs psychosomatiques communs.
Bull.Derm.Syph. 79, 424 (1972)
42. COOKE, B.E.D.: Leukoplakia buccalis and oral epithelial naevi. A clinical and histological study.
Brit. J. Derm. 68, 151 (1956)

43. COOKE, R.A.: Verrucous carcinoma of the oral mucosa in Papua-New Guinea.
Cancer 24, 397 (1969)
44. COPELAND, K.T., CHECKOWAY, H., McMICHAEL, A.J., HOLBROOK, R.H.:
Amer. J. Epidemiol. 105, 488 (1977)
45. CORNFELD, J.: Joint dependence of risk of coronary heart disease on serum cholesterol and systolic blood pressure: A discriminant function analysis.
Fedn. proc. 21, 8 (1962)
46. DABELSTEEN, E., ROED-Petersen, B., SMITH, J., PINDBORG, J.J.:
The limitations of exfoliative cytology for the detection of epithelial atypia in oral leukoplakias.
Brit. J. Cancer 25, 21 (1971)
47. DAFTARY, D.K., MEHTA, F.S., GUPTA, P.C., PINDBORG, J.J.:
The presence of Candida in 723 oral leukoplakias among Indian villagers.
Scand. J. dent. Res. 80, 75 (1972)
48. DEGOS, R., TOURAINE, R., ESCANDE, J.P., DELZANT, O.: Moniliase buccale hyperkeratosique avec anergie cutanee.
Ann.Derm.Syph. (Paris) 97, 316 (1970)
49. DEPAOLI, M.: Lichen ruber planus familiare.
Minerva dermat. (Torino) 45, 11 (1970)
50. DIETZ, N.: Isolierter Lichen ruber planus der Mundschleimhaut nach Arsenmedikation.
Zentralbl. Haut-Geschlechtskr. 95, 176 (1956)
51. EINHORN, J., WERSÄLL, J.: Oral carcinoma in cases of leukoplakia of the oral mucosa.
Acta oto-laryng. (Stockholm) 224, 20 (1966)
52. EINHORN, J., WERSÄLL, J.: Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa.
Cancer 20, 2189 (1967)
53. EJIGOU, A., McHUGH, R.: Biometrics 33, 552 (1977)
54. ESSER, E., SCHREY, M.: Die Lokalbehandlung der intraoralen Leukoplakie mit Vitamin-A-Säure.
Dtsch. zahnärztl. Z. 28, 1026 (1973)
55. EYRE, J., NALLY, F.F.: Oral candidosis and carcinoma.
Brit. J. Derm. 85, 73 (1971)
56. FASSKE, E., HAHN, W., MORGENROTH, K., THEMANN, H.: Die Leukoplakie der menschlichen Mundschleimhaut. Mitteilungsdienst der Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten, Nordrhein-Westfalen e.V.
2. Jahrgang 7, 136 (1958)

57. FASSKE, E., HAHN, W., MORGENROTH, K., THEMANN, H.: Die formale und kausale Genese der Leukoplakia oris. Z.Haut. u. Geschlechtskr. 26, 339 (1959)
58. FLAMANT, R., HAYEM, M., LAZAR, P., DENOIX, P.: Cancer of the Tongue. A Study of 904 Cases. Cancer 17, 377 (1964)
59. FONTS, E. et al.: Verrucous squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 23, 152 (1969)
60. FORLEN, H.P., HORNSTEIN, O., STÜTTGEN, G.: Betelkauen und Leukoplakie. Arch. klin. exp. Derm. 221, 463 (1965)
61. FOX, A.: Archivauszug. J. Amer. Med. Ass. 85, 1523 (1925)
62. FREEDMAN, B.S., SHKLAR, G.: Alcohol and hamster buccal pouch carcinogenesis. Oral Surgery 46, 794 (1978)
63. FRITHIOF, L., LAGERLOF, B., WERSÄLL, J.: Electron microscopical observations on hyperkeratinization of oral mucosa. Acta oto-laryng. (Stockholm) 188, 423 (1964)
64. FULLING, H.J.: Cancer Development in Oral Lichen Planus. Arch. Derm. 108, 667 (1973)
65. GANGADHARAN, P., PAYMASTER, J.C.: Leukoplakia - An epidemiologic study of 1504 cases observed at the Tata Memorial Hospital, Bombay, India. Brit. J. Cancer 25, 657 (1971)
66. GART, J.J.: J. Roy. Statist. Soc. Ser. B 28, 164 (1966)
67. GILLESPIE, G.: Renewal of buccal epithelium. Oral Surg. 27, 83 (1969)
68. GOETHALS, P.L. et al.: Verrucous squamous carcinoma of the oral cavity. Amer. J. Surg. 106, 845 (1963)
69. GORLIN, R.J.: Bowen's disease of the mucous membrane of the mouth. Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 3, 35 (1950)
70. GOTTRON, A., SCHÖNFELD, W., OBERSTE-LEHN, H.: Dermatologie und Venerologie. Thieme Verlag Bd. II/2, 1958
71. GOUGEROT, H., BLUM, P., DUREL, P.: Lichen corne et verruqueux, lichen spinulosus, lichen plan et pigmenté post-aurique. Revue Fran. Derm. Vener. 11, 27 (1935)
72. GREITHER, A.: Leukoplakien der Lippen und der Mundschleimhaut. Dtsch. zahnärztl. Z. 25, 961 (1970)

73. GRINSPAN, T., DIAZ, J., VILLAPOL. L.O., SCHNEIDERMAN, J.,
BERDICHESKY, R., PALESE, D., FAERMAN, J.: Lichen ruber planus
de la muqueuse buccale. Son association a un diabete.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 73, 898 (1966)
74. HAMNER, J.E., VILLEGAS, O.L.: The effect of coca leaf chewing
on the buccal mucosa of Aymara and Quecchua Indians in
Bolivia.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 28, 287 (1969)
75. HAMNER, J.E., MEHTA, F.S., PINDBORG, J.J., DAFTARY, D.K.:
An epidemiologic and histopathologic study of
leukoedema among 50,915 rural Indian villagers.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 32, 58 (1971)
76. HANSEN, L.S.: Diagnosis of oral keratotic lesions.
J. Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 17, 60 (1959)
77. HASHIMOTO, I., FUKUSHI, G.: Candida-Leukoplakie.
Hautarzt 23, 419 (1972)
78. HASHIMOTO, K. et al.: Electron microscopic studies of oral
benign leukoplakia.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 25, 901 (1968)
79. HELLGREN, L.: Lichen ruber planus in occupational groups in
total populations.
Berufsdermatosen 24, 71 (1976)
80. HERRMANN, D.: Präkanzerosen der Mundschleimhaut.
Dtsch. Zahnärztebl. 24, 205 (1970)
81. HERRMANN, D.: Leukoedema exfoliativum mucosae oris.
Dtsch. zahnärztl. Z. 29, 38 (1974)
82. HERSCHFUS, L.: Lichen planus.
J. Mich. Dent. Assoc. 57, 170 (1975)
83. HEYMER, T., DOEPFMER, R.: Über die Pilzflora der Mundhöhle.
Arch. klin. exper. Derm. 204, 374 (1957)
84. HIRANANDANI, L.H.: Panel on epidemiology
and etiology of laryngeal carcinoma.
The Laryngoscope 85, 1197 (1975)
85. HOLLÄNDER, K.: Lichen ruber planus. Eine retrospektive
Untersuchung am Krankengut der Dermatologischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg der Jahre 1970 bis
1976.
Dissertation 1979
86. HORNSTEIN, O.P., PAPE, H.D.: Morbus Bowen der Mundschleimhaut.
Dermatologica (Basel) 131, 326 (1965)
87. HORNSTEIN, O.P.: Leukoplakia. In: Cancer of the Skin (ed. R.
Andrade, S.L. Gumpert, G.L. Popkin, Th. D. Ries).
Vol. 1, p. 524-556, W.B. Saunders Co., Philadelphia-
London-Toronto, 1976

88. HORNSTEIN, O.P.: Entzündliche und systemische Reaktionen in der Mundschleimhaut.
Arch. oto-rhino-laryng. 213, 287 (1976)
89. HORNSTEIN, O.P.: Orale Leukoplakien. I. Klassifikation, Differentialdiagnose, ätiologische Bedingungen der Kanzerisierung, Prognose.
Dtsch. zahnärztl. Z. 32, 497 (1977)
90. HORNSTEIN, O.P.: Leukoplakien der Mundschleimhaut.
Zentralbl. Haut- u. Geschlechtskr. 139, 1 (1977)
91. HORNSTEIN, O.P., GRÄSSEL, R., SCHIRNER, E., SCHELL, H.: Orale Candida-Besiedlung bei Leukoplakien und Karzinomen der Mundhöhle.
Dtsch.med.Wschr. 104, 1033 (1979)
92. JÄNNER, M., MUISSUS, E., ROHDE, B.: Lichen planus als fakultative Präcancerose.
Derm. Wschr. 153, 513 (1967)
93. JEPSEN, H., WINTHER, J.E.: Mycotic infection in oral leukoplakia.
Acta odont. scand. 23, 239 (1965)
94. JOLLY, M.: Lichen planus and its association with Diabetes mellitus.
Med. J. Aust. 59, 990 (1972)
95. JUSSAWALLA, D.J.: Cancer in Greater Bombay 1964.
Bombay: The Indian Cancer Society 1966.
96. KELLER, A.Z.: Epidemiology of lip, oral and pharyngeal cancer and association with selected systemic diseases.
Amer. J. publ. Hlth 53, 1214 (1963)
97. KERR, D.A.: Keratotic lesions of the oral cavity.
J. dent. Med. 13, 92 (1958)
98. KING, O.H.: Intraoral leukoplakia.
Cancer 17, 131 (1964)
99. KOLLAR, I.A., FINLEY, Ch.W., NABERS, J.M., RITCHEY, B., ORBAN, B.J.: Leukoplakia.
J.Amer. dent. Ass. 49, 538 (1954)
100. KOLSON, H., AKOS, R.: Multiple Biopsies in Head and Neck Cancer.
Arch. oto-laryng. 90, 34 (1969)
101. KÖVESI, G., BANOCZY, J.: Follow-up studies in oral lichen planus.
Int. J. Oral Surg. 2, 13 (1973)
102. KRAMER, I.R.H.: Precancerous conditions of the oral mucosa.
Ann. roy. Coll. Surg. Engl. 45, 340 (1969)
103. KRAMER, I.R.H., LUCAS, R.B., EL-LABBAN, N., LISTER, L.: A computer - aided study on the tissue changes in oral keratoses and lichen planus, and an analysis of case groupings by subjective and objective criteria.
Brit. J. Cancer 24, 407 (1970)

104. KRAMER, I.R.H.: Carcinoma in situ of the oral mucosa.
Int. dent. J. 23, 94 (1973)
105. KRAMER, I.R.H., SHEAR, M.: Erythroplakia of the mouth and
Carcinoma in situ of the oral mucosa.
Internat. Dent. J. 23, 91 (1973)
106. KRAMER, I.R.H.: Precancerous lesions of the mouth.
J. Laryngol. Otol. 90, 95 (1976)
107. KRONENBERG, K., FRETZIN, D., POTTER, B.: Malignant Degeneration
of Lichen planus.
Arch. Derm. 104, 304 (1971)
108. LANDY, J.J., WHITE, H.J.: Buccogingival carcinoma in snuff dippers.
Amer. Surg. 27, 442 (1961)
109. LAUFER, J., KUFFER, R.: Le Lichen plan buccal.
Masson et Cie, Paris 1970
110. LEHNER, T.: Oral candidosis.
Dent. Practit. Dent. Rec. 17, 209 (1967)
111. LEHNER, T.: Immunopathology of oral leukoplakia.
Brit. J. Cancer 24, 442 (1970)
112. LEHNER, T.: Quantitative assessment of lymphocytes and plasma
cells in leukoplakia, candidiasis and lichen planus.
J. dent. Res. 50, 1661 (1971)
113. LEHNER, T., WILTON, J.M., IVANYI, L.: Immunodeficiencies in
chronic mucocutaneous candidosis.
Immunology 22, 775 (1972)
114. LEHNER, T.: Cell-mediated immune responses in oral disease.
A review.
J. oral Path. 1, 39 (1972)
115. LOWE, N.J., CUDWORTH, A.G., CLOUGH, S.A., BULLEN, M.F.:
Carbohydrate metabolism in lichen planus.
Brit. J. Derm. 95, 9 (1976)
116. MacDONALD, D.G.: Premalignant lesions of oral epithelium.
In: Oral Mucosa in Health and Disease (ed. A.E. Dolby),
pp. 335, Blackwell Publ., Oxford-London-Edinburgh-
Melbourne, 1975
117. MacDONALD, D.G., RENNIE, J.S.: Oral epithelial atypia in
denture induced hyperplasia, lichen planus and squamous
cell papilloma.
Int. J. Oral Surg. 4, 40 (1975)
118. MacLERAN, J.H., HALF, M.L., HIGA, L.H.: White sponge nevus.
J. Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 26, 338 (1968)
119. MALAOWALLA, A.M., SILVERMAN, S. Jr., MANI, N.J., BILIOMARIA,
K.F., SMITH, L.W.: Oral cancer in 57,518 industrial workers of
Gujarat, India. A Prevalence and follow-up study.
Cancer 37, 1882 (1976)

120. MANPILLY, D.: Betel chewing and cancer of the mouth.
Vortrag 8.11.1979, Dermatologische Univ.-Klinik
Erlangen
121. MANTEL, N., HANKEY, B.F.: Amer. Statistician 29, 143 (1975)
122. MANTEL, N.: J. Statist. Planning Inference 1, 179 (1977)
123. McMURCHY, K.A.: White lesions of the oral mucosa.
J. Canad. Dent. Assoc. 40, 226 (1974)
124. MEHTA, F.S., SANJANA, M.K., SHROFF, B.C., DOCTOR, R.C.:
Incidence of leukoplakia among "pan" (betel leaf)
chewers and "bidi" smokers. A study of a sample
survey.
Ind. J. med. Res. 49, 393 (1961)
125. MEHTA, F.S., DAFTARY, D.K., SHROFF, B.C., SANGHVI, L.:
Clinical and histological study of oral leukoplakia
in relation to habits.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 28, 372 (1969)
126. MEHTA, F.S., PINDBORG, J.J., GUPTA, P.C., DAFTARY, D.K.:
Epidemiologic and histologic study of oral cancer
and leukoplakia among 50, 915 villagers in India.
Cancer 24, 832 (1969)
127. MEHTA, F.S., PINDBORG, J.J., GUPTA, P.C., DAFTARY, D.K.:
Epidemiologic and histologic study of oral cancer
and leukoplakia among 50,915 villagers in India.
Cancer 24, 844 (1969)
128. MEHTA, F.S., PINDBORG, J.J., HAMNER, J.E.: Oral cancer and
precancerous conditions in India.
Copenhagen, Munksgaard, 1971
129. MEHTA, F.S., SHROFF, B.C., GUPTA, P.C., DAFTARY, D.K.: Oral
leukoplakia in relation to tobacco habits. A ten-year
follow-up study of Bombay police-men.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 34, 426 (1972)
130. MEHTA, F.S., GUPTA, P.C., DAFTARY, D.K., PINDBORG, J.J.:
An epidemiological study of oral cancer and precancerous
conditions among 101,761 villagers in Maharashtra, India.
Intern. J. Cancer 10, 134 (1972)
131. MEINHOF, W.: Mykosen der Mundschleimhaut.
In: Entzündliche und systemische Erkrankungen der
Mundschleimhaut (Hrsg. O.P. Hornstein), S. 77-86.
Thieme-Verlag Stuttgart, 1974
132. MEINHOF, W.: Immunologische Phänomene bei Candidosen.
Physik. Med. Rehab. 6, 131 (1976)
133. MEINHOF, W.: Candida-Mykosen und celluläre Immundefekte.
Zentralbl. Haut-Geschlechtskr. 141, 10 (1979)

134. MERRIT, A.H.: Periodontal diseases and soft tissue lesions of the oral cavity.
The Macmillan Company 3 Ed. 176 (1946)
135. MEYER, J., DAFTRY, D.K., PINDBORG, J.J.: Studies in oral leukoplakias. Histopathology of leukoplakias in Indians chewing "Pan" with tobacco.
Acta odont. scand. 25, 397 (1967)
136. MINCER, H.H., COLEMAN, S.A., HOPKINS, K.P.: Observations on the clinical characteristics of oral lesions showing histologic epithelial dysplasia.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 33, 389 (1972)
137. MITCHELL, D.F., STANDISH, S.M., FAST, T.B.: Oral Diagnosis/
Oral Medicine, 2nd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1971
138. MOLHO, A.: A clinico-statistical study of Patients with lichen ruber planus, according to the use material of the dermatological clinic in Plovdiv.
Derm i. Vener. (Sofia) 9, 97 (1970)
139. MOORE, C.: Smoking and mouth-throat cancer.
Amer. J. Surg. 108, 565 (1964)
140. MUIR, C., KIRK, R.: Betel, tobacco and cancer of the mouth.
Brit. J. Cancer 14, 597 (1960)
141. NATER, J.P., ZECHA, J.J., FOLKERT, H., PANDERS, A.K., CUYPERS, M., SAUER, E.W., te LINTUM, J.C.A.: Floride orale Papillomatose oder "speckled" Leukoplakie? Eine Diskussion über 3 Fälle.
Der Hautarzt 28, 18 (1977)
142. NEUMANN-JENSEN, B., HOMSTRUP, P., PINDBORG, J.J.: Smoking habits of 611 patients with oral lichen planus.
Oral Surg Oral Med. Oral Path. 43, 410 (1977)
143. OEHLERT, W.: Regeneration, Hyperplasie und Kanzerisierung im mehrschichtigen Plattenepithel.
Dtsch. zahnärztl. Z. 25, 949 (1970)
144. PAPE, H.-D., HAUSAMEN, J.E., NEUMANN, D.: Stomatologische Erhebungen bei 1970 Altersheim- und Trinkerheilanstalts-Insassen.
Dtsch. zahnärztl. Z. 25, 103 (1970)
145. PAPE, H.D.: Die Früherkennung der malignen Mundschleimhauttumoren unter besonderer Berücksichtigung der exfoliativen Cytologie
Hanser, München 1972
146. PAYMASTER, J.C.: Some observations of oral and pharyngeal carcinomas in the State of Bombay.
Cancer 15, 578 (1962)
147. PAYMASTER, J.C.: Oral and pharyngeal cancer in India.
In: J. Conley (Ed.), Cancer of the head and neck.
Butterworth, Washington D.C., 1967

148. PAYNE, Th.F.: Why are white lesions white?
Oral Surg. 40, 652 (1975)
149. PEACOCK, P.B.: Biometrics 27, 903 (1971)
150. PINDBORG, J.J.: Ethnic and environmental aspects of oral cancer.
Dent. Progr. 3, 70 (1963)
151. PINDBORG, J.J.: Studies in oral cancer epidemiology.
J. dent. Res. 42, 348 (1963)
152. PINDBORG, J.J., RENSTRUP, G., POULSEN, H.E., SILVERMAN, S.:
Studies in oral leukoplakias. V. Clinical and histological signs of malignancy.
Act. odont. scand. 21, 407 (1963)
153. PINDBORG, J.J.: Oral cancer from an international point of view.
J. Canad. dent. Ass. 31, 219 (1965)
154. PINDBORG, J.J., BHATT, M. et al: Frequency of oral white lesions among 10,000 individuals in Bangalore, South India.
Indian J. Med. Sciences 20, 347 (1966)
155. PINDBORG, J.J., KLAER, J., GUPTA, P.C., CHAWLA, T.N.: Studies in oral leukoplakia.
Bulletin of the World Health Org. 37, 109 (1967)
156. PINDBORG, J.J., BARNES, D.E., ROED-PETERSEN, B.: Epidemiology and histology of oral leukoplakia and leuködema among Papuans and New Guineans.
Cancer 22, 379 (1968)
157. PINDBORG, J.J., JOLST, O., RENSTRUP, G., ROED-PETERSEN, B.:
Studies in oral leukoplakia: a preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow-up study of 248 patients.
J. Amer. dent. Ass. 76, 767 (1968)
158. PINDBORG, J.J.: Atlas der Erkrankungen der Mundschleimhaut.
Hanser, München 1969
159. PINDBORG, J.J.: Oral leukoplakia.
Austral. dent. J. 16, 83 (1971)
160. PINDBORG, J.J., ROED-PETERSEN, B., RENSTRUP, G.: Role of smoking in floor of the mouth leukoplakias.
J. oral Path. 1, 22 (1972)
161. PINDBORG, J.J., MEHTA, F.S., DAFTARY, D.K.: Incidence of oral cancer among 30,000 villagers in India in a 7-year follow-up study of oral precancerous lesions.
Commun. dent. oral Epidemiol. 3, 86 (1975)
162. POWELL, S.J., ELLIS, J.P., RYAN, T.J., VICKERS, H.R.: Glucose tolerance in lichen planus.
Brit. J. Derm. 91, 73 (1973)

163. QUIGLEY, L.J., COBB, C.M., SCHOENFELD, S., HUNT, E.E., WILLIAMS, P.: Reverse smoking and its oral consequences in Caribbean and South American peoples.
J. Amer. dent. Ass. 69, 427 (1964)
164. REDDY, D.G., RAO, V.K.: Cancer of the palate in coastal Andrah due to smoking cigars with the burning end inside the mouth.
Indian J. med. Sciences 11, 791 (1957)
165. REICH, H., SCHUNDA, A.: Der Morbus Bowen der Mundschleimhaut.
Dtsch. zahnärztl. Z. 8, 992 (1953)
166. REISMAN, R.J., SCHWARTZ, A.E., GERRY, R.G., FRIEDMAN, E.W.: The malignant potential of oral lichen planus - diagnostic pitfalls.
Oral Surg. 38, 227 (1974)
167. RENSTRUP, G.: Occurence of Candida in oral leukoplakias.
Acta path. microbiol. scand. B 78, 421 (1970)
168. RICHTER, G., ENGEL, S., JACOBI, H.: Zum Krankheitsbild der sog. oral florid Papillomatosis.
Dermatologica (Basel) 144, 75 (1972)
169. ROED-PETERSEN, B., RENSTRUP, G.A.: A topographical classification of the oral mucosa suitable for electronic data processing. Its application to 560 leukoplakias.
Acta odont. scand. 27, 681 (1969)
170. ROED-PETERSEN, B., RENSTRUP, G., PINDBORG, J.J.: Candida in oral leukoplakia. A clinical, histologic and exfoliative cytologic study.
Scand J. dent. Res. 78, 323 (1970)
171. ROED-PETERSEN, B.: Cancer development in oral leukoplakia. Follow-up of 331 patients.
J. dent. Res. 50, 711 (1971)
172. ROED-PETERSEN, B., GUPTA, P.C., SINGH, L., PINDBORG, J.J.: Association between oral leukoplakia and sex, age and tobacco habits.
Bulletin of the World Health Org. 47, 13 (1972)
173. ROED-PETERSEN, B., BANOCZY, J., PINDBORG, J.J.: Smoking habits and histological characteristics of oral leukoplakias in Denmark and Hungary.
Brit. J. Cancer 28, 575 (1973)
174. ROSENFELD, L., CALLAWAY, J.: Snuff dipper's cancer.
Amer. J. Surg. 106, 840 (1963)
175. ROTTER, W., LAPP, H.: Pathologische Anatomie des Mundhöhlenbereiches, S. 876, 905-909.
Die Zahn-, Mund- und Kiefer-Heilkunde - Ein Handbuch für die zahnärztl. Praxis (Hrsg. K. HAUPL, W. Meyer, K. Schuchardt), Bd. I, Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1955

176. SAENZ de la CALZADA, J.: Leucoplasia.
An. Esp. Odontoestomatol. 32, 81 (1973)
177. SANDSTEAD, H.R., LOWE, J.W.: Leukoedema and Keratosis in relation to leukoplakia of the buccal mucosa in man.
J. nat. Cancer Inst. 14, 423 (1953)
178. SATO, A., SEIJI, M.: Electron microscopic observations of leukoplakia.
Arch.Dermatol. Forschung 247, 211 (1973)
179. SATO, A., SEIJI, M.: Electron microscopic observations of malignant dyskeratosis in leukoplakia and Bowen's disease.
Acta Dermatovenèr. 73, 101 (1973)
180. SCHEICHER-GOTTRON, E.: Papillomatosis mucosae carcinoides der Mundschleimhaut bei gleichzeitigem Vorhandensein eines Lichen ruber der Haut.
Zeitschr. f. Haut- und Geschlechtskr. 24, 99 (1958)
181. SCHETTLER, D., KOBERG, W.: Zur malignen Entartung des Lichen ruber planus der Mundschleimhaut. (Bericht über 5 eigene Fälle).
Dtsch. zahnärztl. Z. 25, 992 (1970)
182. SCHIEVELBEIN, H.: Nikotin - Pharmakologie und Toxikologie des Tabakrauches.
Thieme Verlag Stuttgart, 1968
183. SCHILLI, W.: Das Verhalten der Zunge bei verkleinertem Zungenraum. Autoradiographische Untersuchungen an der Ratte.
Fortschr. Kieferorthopädi. 25, 469 (1964)
184. SCHOENBERG, B.S.: Multiple Primary Malignant Neoplasms. The experience 1935-64
Springer Verlag 1977
185. SCHOENFELD, S., HOLZBERGER, P.C.: Palatal leukokeratosis secondary to candela pa Den. A geographicmedical note.
Arch.Derm. (Chicago) 90, 89 (1964)
186. SCHOTTENFELD, D., GANTT, R.C., WYNDER, E.L.: The role of Alcohol and Tobacco in Multiple Primary Cancers of the Upper Digestive System, Larynx and Lung: A prospective Study.
Preventive Medicine 3, 277 (1974)
187. SCHUERMAN, H., GREITHER, A., HORNSTEIN, O.P.: Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen.
3. erweiterte Auflg., S. 409-485. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1966
188. SCHWARTZ, D.L.: Stomatitis nicotinic of the palate.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 20, 306 (1965)
189. SCHWIMMER, E.: Die idiopathischen Schleimhautplaques der Mundhöhle: Leukoplakia buccalis.
Vjschr. Dermatol. (Berlin) 9, 511 (1877)

190. SCHWIMMER, E.: A szajureg es nyelv nyalkahartya nemely ritka koralakjarol.
Orv. Egyesület Erkönyve 48, 1877
191. SCHWIMMER, E.: Leukoplakia buccalis.
K. Grill Budapest 1878
192. SEHGAL, V.N., REGE, V.L., VADIRAJ, S.N., MASCARENHAS, P.:
An Evaluation of 55 lichen planus cases.
Int. J. Derm. 12, 358 (1973)
193. SEIGEL, D.G., GREENHOUSE, S.W.:
J. Chronic Dis. 26, 219 (1973)
194. SHAFER, W.G., WALDRON, C.A.: Clinical and histopathologic study of oral leukoplakia.
Surg. Gynecol. Obstet. 112, 411 (1961)
195. SHAFER, W.G.: Oral carcinoma in situ.
Oral Surg. 39, 227 (1975)
196. SHAPIRO, B.L. et al.: The role of exfoliative cytology in oral cancer detection.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 17, 327 (1964)
197. SHEAR, M.: Erythroplakia of the mouth.
Int. dent. J. 22, 460 (1972)
198. SHKLAR, G.: The precancerous oral lesion.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 20, 58 (1965)
199. SILVERMAN, S. Jr., WARC, W.H.: Comparisons of histologic, cytologic and clinical findings in intraoral leukoplakia and associated carcinoma.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 13, 412 (1960)
200. SILVERMAN, S. Jr., ROZEN, R.D.: Observations on the clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia.
J. Amer. dent. Ass. 76, 772 (1968)
201. SILVERMAN, S., GRIFFITH, M.: Studies on oral lichen planus. II. Follow-up on 200 patients, clinical characteristics and associated malignancy.
Oral Surg. 37, 705 (1974)
202. SILVERMAN, S. Jr., BHARGAVA, K., MANI, N.J., SMITH, L.W., MALAOWALLA, A.M.: Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers of Gujarat, India.
Cancer 38, 1790 (1976)
203. SINGH, A.D., von ESSEN, C.F.: Buccal mucosal cancer in South India; etiologic and clinical aspects.
Amer. J. Roentgen. 96, 6 (1966)
204. SKACH, M., SVOBODA, O., KUBAT, K.: Prisperich K problemu leukoplakie.
Acta univ. Carolinae. Med. Suppl. 10, 363 (1960)

205. SMITH, C.J.: Global epidemiology and aetiology of oral cancer.
Int. dent. J. 23, 83 (1973)
206. SONCK, C.E.: Candida-Cheilitis und Lippenkarzinom.
Mykosen 12, 291 (1969)
207. SPIESSL, B., METZ, H.-J.: Differentialdiagnose und Behandlung
der Leukoplakie.
Dtsch. ZMK 48, 11 (1967)
208. SRPAGUE, W.G.: A survey of the use of the term "leukoplakia"
by oral pathologists.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 16, 1067 (1963)
209. SRIVASTAVA, Y.C.: Oral leukoplakia.
Int. Surg. 58, 614 (1973)
210. STANKLER, L.: Deficiency of circulating IgA and IgM in adult
patients with lichen planus.
Brit. J. Dermatology 93, 25 (1975)
211. STEIGLEDER, G.K.: Dermatologie und Venerologie, S. 119,
Thieme Verlag, Stuttgart, 1972
212. STIFF, R.H., FERRARO, E.: Hereditary Keratosis.
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 28, 697 (1969)
213. STINGL, G., HOLUBAR, K.: Coexistence of lichen planus and
bullosus pemphigoid.
Brit. J. Derm. 93, 313 (1975)
214. STÜTTGEN, G., BERRES, H.H., WILL, W.: Leukoplakie, epitheliale
Naevi der Mundschleimhaut und ihre Keratinisierungsform.
Arch.klin. exp. Derm. 221, 433 (1965)
215. SUGAR, L., BANOCZY, J.: Untersuchungen bei Präcancerose der
Mundschleimhaut.
Dtsch. ZMK 30, 132 (1959)
216. SUGAR, L., BANOCZY, J.: Follow-up studies in oral leukoplakia.
Bulletin of the World Health Org. 41, 289 (1970)
217. SUGAR, L., BANOCZY, J.: Leucoedema exfoliativum mucosae oris.
Fogorvosi Szemle 64, 377 (1971)
218. SWANBECK, G., THYRESSON, N.: Electron microscopy of intranuclear
particles in lichen ruber planus.
Acta Derm. Vener. 44, 105 (1964)
219. TAUTU, P., WAGNER, G.: Betrachtungen zum Risikoproblem in der
Krebsepidemiologie.
Lebensversicherungsmedizin 31, 88 (1979)
220. TEMPEL, V.: Beitrag zur Frage der malignen Entartung von Leukoplak
der Mundhöhle.
Dtsch. Stomat. 22, 814 (1972)

221. TEXTIER, L., DELAUNY, M.M.: Le Lichen plan.
La Revue du Praticien Derm. 24, 2093 (1974)
222. TYLDESLEY, W.R.: Tobacco chewing in English coal miners.
A preliminary report.
Brit. J. oral Surg. 31, 21 (1971)
223. VOGLER, W.R., LLOYD, M.: A retrospective study of etiological factors in cancer of the mouth, pharynx and larynx.
Cancer (Philad.) 15, 246 (1962)
224. WAGNER, G.: Epidemiologie der Malignome der Mundschleimhaut und des Rachens.
Der Hautarzt 25, 110 (1974)
225. WALDRON, C.A., SHAFER, W.G.: Current concepts of leukoplakia.
Int. dent. J. 10, 350 (1960)
226. WALDRON, C.A.: Oral epithelial tumors. In: Gorlin, R.J., and Goldman, H.M. (Eds.): Thoma's Oral Pathology. 6th Ed., Vol. 2, pp. 801-860, C.V. Mosby, St. Louis, 1970
227. WALDRON, C.A., SHAFER, W.G.: Leukoplakia revisited. A clinico-pathologic study of 3256 oral leukoplakias.
Cancer 36, 1386 (1975)
228. WELLS, R.S., HIGGS, J.M., McDONALD, A., VALDIMARSSON, H., HOLT, P.J.L.: Familial chronic muco-cutaneous candidiasis.
J. med. Genet. 9, 302 (1972)
229. WILLIAMSON, D.M.: Chronic hyperplastic candidiasis and squamous carcinoma.
Brit. J. Derm. 81, 125 (1969)
230. WILLMANN, M.: Lichen ruber planus.
Fortschr. d. Med. 94, 18 (1976)
231. WILSCH, L., HORNSTEIN, O.P., BRÜNING, H., SCHWIPPER, V., LÜSEL, F., SCHÖNBERGER, A., GUNSELMANN, W., PRESTELE, H.: Orale Leukoplakien. II. Ergebnisse einer einjährigen poliklinischen Pilotstudie.
Dtsch. zahnärztl. Z. 33, 132 (1978)
232. WINNER, H.J., HURLEY, R.: Candida albicans.
(Churchill, London, 1964)
233. WOLFF, K., TAPPEINER, J.: Floride orale Papillomatose.
Wien.klin.Wschr. 83, 795 (1971)
234. WOLFF, K., TAPPEINER, J.: Floride orale Papillomatose. (Papillomatosis mucosae carcinoides).
In: Braun-Falco, O., Petzoldt, D. (Hrsg.), Fortschr. prakt. Dermat. u. Venerol., Bd. 7, 40-51, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973

235. WYNDER, E.L., BROSS, I.J., FELDMAN, R.M.: A study of etiological factors in cancer of the mouth. Cancer (Philad.) 10, 1300 (1957)
236. ZACHARIAH, J., MATTHEW, B., VARMA, N.A.R., IQBAI, A.M., PINDBORG, J.J.: Frequency of oral mucosal lesions among 5,000 individuals in Trivandrum South India. J. All-India dent. Ass. 38, 290 (1966)
237. ZEGARELLI, E.V.: Premalignant lesions of the oral cavity. In: J. Conley (Ed.): Cancer of the head and neck. Washington D.C.; Butterworth 1967
238. ZOLLINGER, H.U.: Pathologische Anatomie Band I, Allgemeine Pathologie, S. 25, 3. Auflg., Thieme Verlag Stuttgart, 1971

Danksagung:

Abschließend möchte ich mich bei all denen herzlich bedanken, die bei der Durchführung der Studie und der Auswertung mitgewirkt haben.

Im besonderen gilt dieser Dank Herrn Prof. Hornstein für die freundliche Überlassung des Themas sowie die jederzeit gewährte fachliche Unterstützung und Beratung.

Ohne die unermüdliche und sachkundige Arbeit von Frau Lösel und Frau Holfelder in der Dokumentations-Abteilung der Dermatologischen Univ.-Klinik sowie die Mithilfe von Herrn Schönberger und Herrn Tutz bei der Lösung der statistischen Probleme wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Zu Dank verpflichtet bin ich Herrn OA Priv.-Doz.Dr. Schell für die mehrjährige kollegiale Zusammenarbeit im Rahmen der Leukoplakie-Studie, Herrn Tomek für die graphische Gestaltung der Abbildungen sowie Frau Kelle für die Sorgfalt, mit der die Arbeit geschrieben wurde.

Zum Schluß darf ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen der Dermatologischen Univ.-Klinik Erlangen bedanken, die durch ihre Mitarbeit die Durchführung der Leukoplakie-Studie ermöglichten.

Lebenslauf

Am 2. Mai 1949 wurde ich, Erich Wolfgang Schirner, als erstes Kind des Regierungsdirektors Ludwig Schirner und seiner Ehefrau Mathilde Schirner, geb. Schuchbauer in Gerolzhofen/Unterfranken geboren.

Nach 4-jährigem Besuch der Volksschule von 1955-57 in Regensburg und 1957 bis 1959 in Amberg trat ich im Herbst 1959 in das Humanistische Gymnasium (Erasmus-Gymnasium) Amberg über und bestand dort 1968 das Abitur.

Ab dem Wintersemester 1968/69 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Humanmedizin und legte im Sommersemester 1969 die naturwissenschaftliche Vorprüfung sowie im Sommersemester 1971 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Wintersemester 1974/75 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Nach einjähriger Tätigkeit als Medizinalassistent an der Dermatologischen Univ.-Klinik Erlangen, der Medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen und der Chirurgischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalten Fürth erhielt ich im August 1976 die Approbation als Arzt.

Von September 1976 bis November 1977 leistete ich meinen Wehrdienst als Stabsarzt bei einem Panzerbataillon der Bundeswehr.

Seit dem 1.1.1977 bin ich als der Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten an der Dermatologischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg tätig.

